Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik A der Universität Düsseldorf
Direktor: Professor Dr. med. W. Schneider

DIE ANGIOTENSIN II-BESTIMMUNG IN DER HYPERTONIEDIAGNOSTIK

Ein Beitrag zur Physiologie und Pathophysiologie des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

HABILITATIONSSCHRIFT
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der venia legendi
für das Fach Innere Medizin

verlegt von
Hartmut Küppers

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543910_0026

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik,
Klinik A
der Universität Düsseldorf
Direktor Professor Dr. med. W. Schneider

DIE ANGIOTENSIN II-BESTIMMUNG IN DER HYPERTONIEDIAGNOSTIK

Ein Beitrag zur Physiologie und Pathophysiologie
des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

H A B I L I T A T I O N S S C H R I F T

der hohen
Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
zur Erlangung der Venia legendi für das
Fach Innere Medizin

verlegt
von
Hartmut Küppers

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

INHALTSVERZEICHNIS

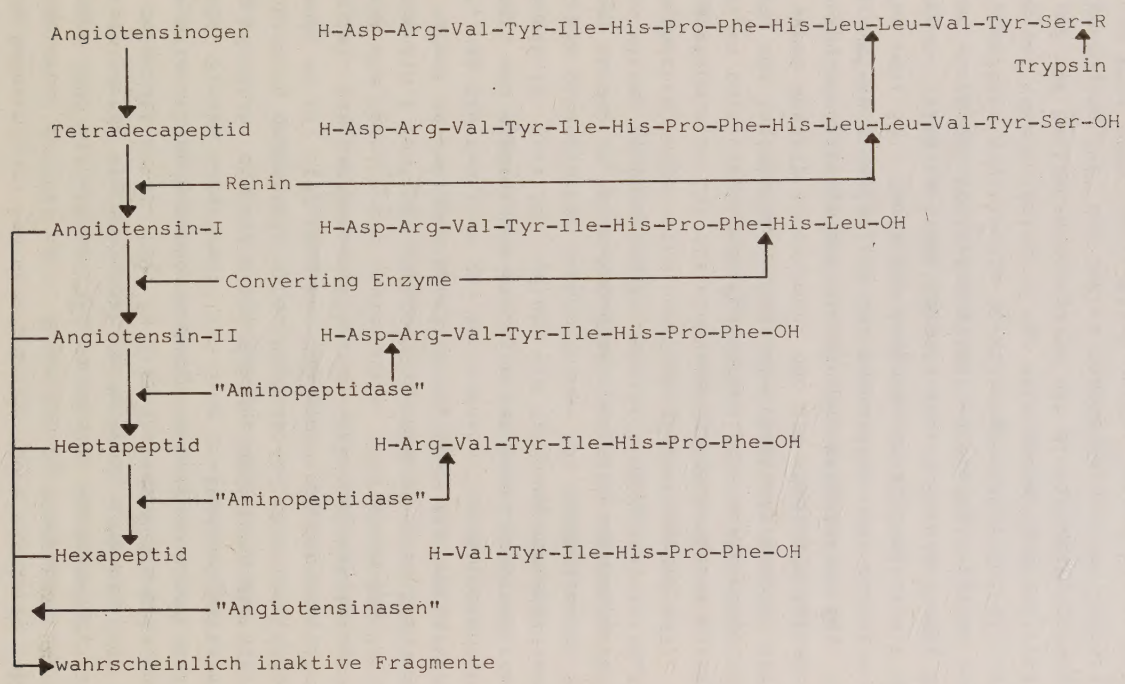
		Seite
1.	Einleitung	1
2.	Fragestellung	3
3.	Bestimmungsmethoden	4
3.1.	Bestimmung der Angiotensin II-Konzentration	4
3.1.1.	Qualitätskontrollen der Angiotensin II-Bestimmung	7
3.1.1.1.	Leerwert	7
3.1.1.2.	Präzision	7
3.1.1.3.	Richtigkeit	7
3.1.1.4.	Reproduzierbarkeit	9
3.1.1.5.	Empfindlichkeit	9
3.1.1.6.	Wiederfindungsrate	9
3.1.1.7.	Spezifität	9
3.1.1.8.	Normalwerte	1o
3.2.	Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität	13
3.2.1.	Qualitätskontrollen der Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmung	14
3.2.1.1.	Leerwert	17
3.2.1.2.	Präzision	17
3.2.1.3.	Richtigkeit	17
3.2.1.4.	Reproduzierbarkeit	17
3.2.1.5.	Empfindlichkeit	2o
3.2.1.6.	Spezifität	2o
3.2.1.7.	Normalwerte	2o
3.3.	Bestimmung der Plasma-Aldosteron-Konzentration	21
3.4.	Übrige Bestimmungsmethoden	23
3.5.	Rechenmethoden	23
4.	Versuchsanordnungen und Ergebnisse	24
4.1.	Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Normalpersonen	24
4.1.1.	Versuchspersonen und Versuchsanordnung	24
4.1.1.1.	Normalpersonen Gruppe A	24
4.1.1.2.	Normalpersonen Gruppe B	24

4.1.2.	Ergebnisse	25
4.1.2.1.	Normalpersonen Gruppe A	25
4.1.2.2.	Normalpersonen Gruppe B	36
4.2.	Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei essentiellen Hypertonikern	39
4.2.1.	Versuchspersonen und Versuchsanordnung	39
4.2.2.	Ergebnisse	39
4.3.	Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose	41
4.3.1.	Versuchspersonen und Versuchsanordnung	41
4.3.2.	Ergebnisse	41
4.4.	Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten	46
4.4.1.	Versuchspersonen und Versuchsanordnung	46
4.4.2.	Ergebnisse	47
5.	Diskussion	52
5.1.	Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Normalpersonen	52
5.1.1.	Normalpersonen Gruppe A	52
5.1.2.	Normalpersonen Gruppe B	56
5.2.	Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei essentiellen Hypertonikern	57
5.3.	Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose	6o
5.4.	Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten	63
6.	Schlußfolgerungen	68
7.	Zusammenfassung	71
8.	Danksagungen	73
9.	Literaturverzeichnis	74

1. Einleitung

Die Beobachtung, daß eine aus der Niere isolierte Substanz den Blutdruck erhöhen kann, wurde von R. Tigerstedt und P. G. Bergmann 1898 mitgeteilt (95). Dieses im Hundeversuch blutdrucksteigernde Nierenextrakt wurde Renin genannt. 1934 gelang Goldblatt et al. (39) im Tierexperiment die Erzeugung einer arteriellen Hypertonie durch Drosselung einer Nierenarterie. Dieses Experiment ließ eine pressorisch wirksame Substanz vermuten, die die Niere ausscheidet, wenn die Nierendurchblutung gedrosselt wird. Page et al. (76) bzw. Braun-Menendez et al. (15) zeigten, daß Renin ein proteolytisches Enzym ist. Das vasokonstriktorisch wirksame Reaktionsprodukt erhielt die Bezeichnung Angiotensin. 1954 wurde das Polypeptid Angiotensin I isoliert und die Aminosäuresequenz bestimmt (3o). Kurz darauf beschrieben Lentz et al. (56) das "converting enzyme", das die Reaktion von Angiotensin I zu Angiotensin II steuert, und klärten die Struktur des Reaktionsproduktes, Angiotensin II, auf. 1957 gelang die Synthese von Angiotensin II (81). Die biologischen Zusammenhänge der beschriebenen Substanzen wurden im Renin-Angiotensin-System zusammengefaßt. Ein Schema dieses Systems ist in Tabelle 1 dargestellt. Ausführliche Beschreibungen sind mehrfach gegeben worden (75).

Angiotensin II ist die wirksame Substanz dieses Systems mit wichtigen physiologischen Funktionen. Die erste beobachtete Wirkung von Angiotensin II war die Vasokonstriktion. Anfänglich wurde deshalb angenommen, daß die alleinige Aufgabe des Renin-Angiotensin-Systems die Blutdruckregulation sei. Eine weitere Wirkung besteht in der Stimulation der Aldosteronsekretion (41; 53). Damit übt Angiotensin II Einfluß auf den Wasser-und Salzgehalt des Körpers aus. Aufgrund dieser Beobachtung wurde das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System postuliert. Weitere Angiotensin II-Wirkungen sind: Sekretionssteigerung der Katecholamine in der Nebenniere (1o2), direkte Wirkung auf das Zentralnervensystem mit Blutdrucksteigerung (9o), Dursterzeugung (91) und Sekretionssteigerung von Vasopressin (92) und ACTH (58). Schließlich wurden Beobachtungen bekannt, die Interaktionen zwischen dem Renin-Angiotensin-Aldosteron-



Tab. 1 Das Renin-Angiotensin-System (13)

System und dem Thromboxan-Prostaglandin-System wahrscheinlich machen (26). Durch diese Wirkungen hat das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System eine zentrale Stellung bei der Regulation des Blutdruckes und bei der Zusammensetzung der extrazellulären Flüssigkeit und deren Volumen (8o).

2. Fragestellung

Die durch Diuretika bedingte Stimulation der Reninaktivität ist ein bekanntes Verfahren, um die Ansprechbarkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu prüfen (77; 1o6). Unter der Voraussetzung, daß ein in sich geschlossenes System besteht, wurde von der Reninaktivität auf das gesamte System geschlossen. Gestützt wurden diese Vorstellungen von der Beobachtung, daß es bei der Erhöhung der Reninaktivität gleichzeitig zu einem Anstieg der Plasma-Aldosteronkonzentration kommt (77; 35; 31). Simultane Messungen von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration erfolgten nur in Ausnahmefällen. Mit den hier beschriebenen Untersuchungen sollte daher gekärt werden, wie die einzelnen Faktoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unter verschiedenen Bedingungen verknüpft sind. Andererseits sollte untersucht werden, ob die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und insbesondere die zusätzliche Bestimmung der Angiotensin II-Konzentration eine Erleichterung bzw. Verbesserung bei der Hypertoniediagnostik erbringt.

3. Bestimmungsmethoden

3.1. Bestimmung der Angiotensin II-Konzentration

In Anlehnung an Boyd et al. (14) und Düsterdieck und McElwee (28) wurde eine Methode zur Bestimmung der Angiotensin II-Konzentration im Plasma entwickelt (52), die im klinischen Bereich praktikabel ist. Dabei wird durch ein Extraktionsverfahren mit Fuller Erde Angiotensin II aus dem Plasma gewonnen und die Konzentration radioimmunologisch bestimmt.

Bei dem Analysengang wurden folgende Reagenzien benutzt:

(Asp^1,Ile^5)Angiotensin I und (Asp^1,Ile^5) Angiotensin II; Schwarz/Mann, Orangeburg, N.Y., U.S.A.;

Angiotensin II-Antiserum vom Kaninchen; Schwarz/Mann, Orangeburg, N.Y., U.S.A.;

(Asp^1,Ile^5)Angiotensin II (Tyrosin-^{125}J), spezifische Aktivität 1ooo-15oo µCi/ug; New England Nuclear,Boston, Mass., U.S.A.;

Dextran beschichtete Holzkohle nach der Methode von Herbert et al. (44);

Proteinase Hemmer (o,125 mol EDTA; o,o25 mol o-Phenanthrolin) nach der Beschreibung von Düsterdieck et al. (28); Fuller Erde, Serva, Heidelberg;

Phosphat-Kochsalz-Puffer (pH 7,4; o,o1 mol Phosphat in o,15 mol NaCl) mit Zusatz von o,1% Lysozym (Boehringer Mannheim);

Der Ablauf der Serumgewinnung und des Extraktionsverfahrens ist in Tabelle 2 schematisch dargestellt.

In Tabelle 3 ist der Ansatz für eine Standardkurve und Probe bei der radioimmunologischen Bestimmung von Angiotensin II wiedergegeben. Von jeder Plasmaprobe wurde eine Dreifachbestimmung ausgeführt. Die Inkubationszeit dauerte bei +4°C 18-24 Stunden. Die Bindungskapazität des Antiserums für den Angiotensin II-Tracer in Abwesenheit von nicht markiertem Angiotensin II lag bei 45-65%. Nach der Zugabe von 2oo µl Dextran beschichteter Holzkohle Suspension pro Röhrchen wurde bei +4°C 2o Minuten bei 5ooo g zentrifugiert. Die Aktivität im Überstand wurde in einem Szintillationszähler (Packard,Tricarb, Modell 338o) und Zusatzszintillatoren (Gammavials, Koch and Light, Birmingham, U.K.) bestimmt.

Blutabnahme
- [2o ml Blut
  1 ml Proteinase Hemmer]

Plasmagewinnung
- [Zentrifugation: 1o min; 15oo g ; Raumtemperatur]

Extraktion
- [1o ml Plasma
  2o mg Fuller Erde; 3 min schütteln]

Sedimentgewinnung
- [Zentrifugation: 1 min; 15oo g ; Raumtemperatur]

Extraktion des Sediments
- [1o ml Methanol/Ammoniak; 7o/3o(v/v)]

Sedimentgewinnung
- [Zentrifugation: 1o min; 15oo g ; Raumtemperatur]

Eindampfen des Überstandes

Rückstand aufnehmen
- [1 ml Phosphat-Kochsalz Puffer]

Radioimmunologische Bestimmung von Angiotensin-II

Tab. 2 Schematischer Ablauf der Serumgewinnung und des Angiotensin II-Extraktionsverfahrens bei der Bestimmung der Angiotensin II-Konzentration

Proben Nr.	Puffer (µl)	Angiotensin-II Standard A u.B (µl)	(^{125}J-AII) Marker (µl)	Anti-serum (µl)	Dextran-Holzkohle (µl)
1; 2	900	-	100	-	200
3; 4	1100	-	100	-	-
5; 6	800	-	100	100	200
7; 8	800	50 (A)	100	100	200
9;10	700	100 (A)	100	100	200
11;12	600	200 (A)	100	100	200
13;14	400	400 (A)	100	100	200
15;16	800	50 (B)	100	100	200
17;18	700	100 (B)	100	100	200
19;20	600	200 (B)	100	100	200
		Probe			
21;22	600	200	100	100	200

Tab. 3 Ansatzprotokoll für Standardkurve und Proben bei der radioimmunologischen Bestimmung von Angiotensin II

3.1.1. Qualitätskontrollen der Angiotensin II-Bestimmung

Das Extraktionsverfahren und der Radioimmunoassay für Angiotensin II wurde folgenden Qualitätskontrollen unterzogen:

3.1.1.1. Leerwert (Blank)

Wie Düsterdieck und McElwee (28), so konnten auch wir kein Plasma-Blank unterhalb der Empfindlichkeitsgrenzen finden. Wenn destilliertes Wasser oder Puffer in den Analysengang eingesetzt wurden, so erreichten wir ein Blank von 1,59 ±o,53 pg/ml bei n=55 Proben. Wahrscheinlich ist das Phänomen des hohen Plasma-Blank auf die Übertragung geringer Silikatmengen zurückzuführen, die sich bei der Elution aus der Fuller Erde in Methanol lösen (1o8).

3.1.1.2. Präzision

Die Präzision eines Meßverfahrens wird definiert als Varianz der Bestimmungen innerhalb der gleichen Untersuchungsreihe (Intra Assay Varianz) und zwischen verschiedenen Untersuchungsreihen (Inter Assay Varianz) (64). Die Intra Assay Varianz wurde durch mehrfache Bestimmungen der Angiotensin II Konzentration in einem Plasma-Pool bestimmt. Es wurde ein Mittelwert von 17,2 ±1,99 pg/ml und ein Variationskoeffizient von 11,6 % bei n=26 Messungen ermittelt.

Für die Intra Assay Varianz wurde ein Variationskoeffizient von 8,6 % bei n=8 Messungen und einem Mittelwert von 5,23 ±o,45 pg/ml in einem Pool-Plasma während drei Monaten bestimmt. Cain et al. (2o) bestimmten den Variationskoeffizienten der Inter Assay Varianz bei zwei verschiedenen Pool-Plasmen mit 5,9 % und 14,2 %, gaben jedoch nicht an, wie lange das Serum gelagert hatte. Düsterdieck und McElwee (28) bestimmten nur die Intra Assay Varianz.

3.1.1.3. Richtigkeit

Nach Giannotti et al. (37) wurde die Richtigkeit der Bestimmungsmethode auf zwei Arten bestimmt. Einerseits wurde die Richtigkeit durch Messungen in Puffer bestimmt, dem vorher 1o, 15, 5o und 1oo pg Angiotensin II pro ml zugegeben

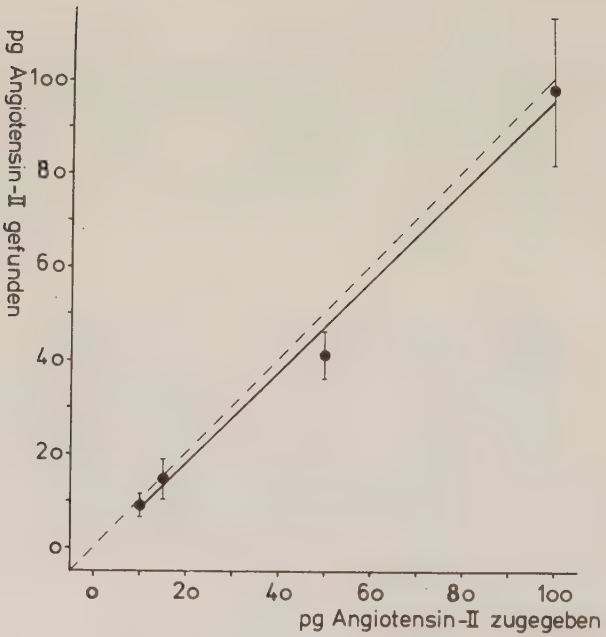


Abb. 1 Bestimmung der Richtigkeit im Radioimmunoassay für Angiotensin II durch Zusatz von 10, 15, 50 und 100 pg Angiotensin II zu Puffer. Die gefundene Angiotensin II-Konzentration (Ordinate) wurde gegen die zugesetzte Angiotensin II-Konzentration (Abszisse) aufgetragen. ($y = 0{,}9633x - 1{,}1955$; $r = 0{,}9$; $n = 15$; $p < 0{,}001$;)

worden waren. In Abbildung 1 ist die gefundene gegen die zugegebene Angiotensin II-Menge aufgetragen. Die in Abbildung 1 gefundene Steigung der Regressionsgeraden von o,9633 weicht nur geringgradig von der Winkelhalbierenden ab.

Andererseits wurde die Richtigkeit der Bestimmungsmethode von Angiotensin II in unterschiedlichen Mengen des gleichen Plasma-Pools geprüft. Abbildung 2 gibt die Angiotensin II-Mengen in 3, 5, 7 und 1o ml desselben Plasma-Pools an.

3.1.1.4. Reproduzierbarkeit

Nach Giannotti et al. (37) kann als Maß für die Güte der Reproduzierbarkeit einer Methode die Abweichung der zu unterschiedlichen Zeiten erstellten Standardkurven herangezogen werden. Abbildung 3 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen von 3o Standardkurven, die während eines halben Jahres erstellt wurden. Die mittlere Standardabweichung aller Punkte betrug 3,6 % (2,o - 5,6).

3.1.1.5. Empfindlichkeit

Die Empfindlichkeit wird definiert als die kleinste Menge der zu messenden Substanz, die noch sicher vom Nullwert der Eichkurve unterschieden werden kann. Nach Abraham (1) wird die doppelte Standardabweichung der Bindung am Nullpunkt der Eichkurve, ausgedrückt als pg/Ansatz, als unterste Nachweisgrenze angesehen. Danach ergibt sich für die Empfindlichkeit der Angiotensin II-Bestimmung ein Wert von 3,5 pg/Ansatz bzw. 1,75 pg/ml.

3.1.1.6. Wiederfindungsrate

Die mittlere Wiederfindungsrate von 1oo pg Angiotensin II, die Plasma zugegeben wurde, betrug 98,1 $\pm$13,9 % bei n=25 Messungen. Wurden dem Plasma unterschiedliche Mengen Angiotensin II zugegeben(2-1oo pg) so wurde eine Wiederfindungsrate von 91,8 $\pm$7,3 % (n=13) bestimmt.

3.1.1.7. Spezifität

Die Spezifität einer radioimmunologischen Bestimmungs-

methode ist von der Spezifität des Antikörpers abhängig. Der von uns verwendete Antikörper wurde von der Firma Schwarz/ Mann, Orangeburg, N.Y. in Kaninchen gegen an Rinderalbumin gekoppeltes Angiotensin II produziert. Die Menge Angiotensin I, die 5o% des markierten Angiotensin II von Antikörper verdrängt, ist größer als 2ooo pg. Die Kreuzreaktion mit Angiotensin I ist also kleiner 2,5 %.

$$\text{Kreuzreaktion in \%} = \frac{A}{x} \cdot 1oo$$

A = pg Angiotensin II bei 5o% Bindung
x = pg des kreuzreagierenden Peptids bei 5o% Bindung (99)

Der Antikörper unterscheidet nicht zwischen dem Hexa- bzw. Heptapeptid von Angiotensin II und Angiotensin II. Nach Messungen von Cain et al. (19) ist die Menge der Angiotensin II-Metaboliten im venösen Plasma größer als im arteriellen Plasma. Die gleichzeitige Messung der endogenen Angiotensin II-Konzentration im arteriellen und venösen Plasma erbrachte jedoch keine signifikanten Unterschiede (71), so daß die peripheren venösen Angiotensin II-Messungen den arteriellen Messungen als gleichwertig erachtet wurden. Auch Spech et al. (93) konnten bei simultanen arteriellen und venösen Messungen von Angiotensin II feststellen, daß keine Differenz zwischen dem venösen und arteriellen Schenkel in Bezug auf die Angiotensin II-Konzentration besteht. In der Arbeit von Spech et al. (93) wurde außerdem mitgeteilt, daß ein konstantes Verhältnis zwischen dem Octa-, Hepta- und Hexapeptid im venösen und arteriellen Blut besteht und daß dabei das Octapeptid die dominierende Substanz ist.

3.1.1.8. Normalwerte

Bei 25 gesunden männlichen Personen im Alter von 21 - 35 Jahren wurde im peripheren venösen Plasma eine Angiotensin II-Konzentration von 5,4 $\pm$2,2 pg/ml (2,6 - 1o,5) gemessen. Die Personen nahmen eine Normalkost zu sich und hielten seit mindestens einer Stunde Bettruhe ein. Wie die Bestimmung der Normwerte für Renin so ist auch die Angabe der Normwerte für

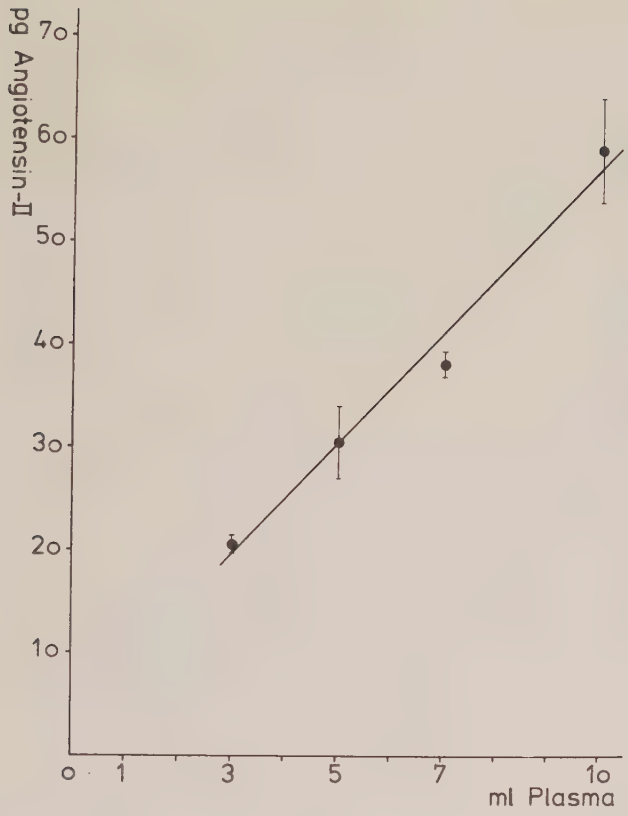


Abb. 2 Bestimmung der Richtigkeit im Radioimmunoassay für Angiotensin II durch die Bestimmung von Angiotensin II in steigenden Mengen desselben Plasma-Pools. Die gefundene Angiotensin II-Menge (Ordinate) wurde gegen die eingesetzte Plasmamenge (Abszisse) aufgetragen. ($y=5{,}42o5x + 3{,}1217$; $p < o{,}oo1$; $n=19$)

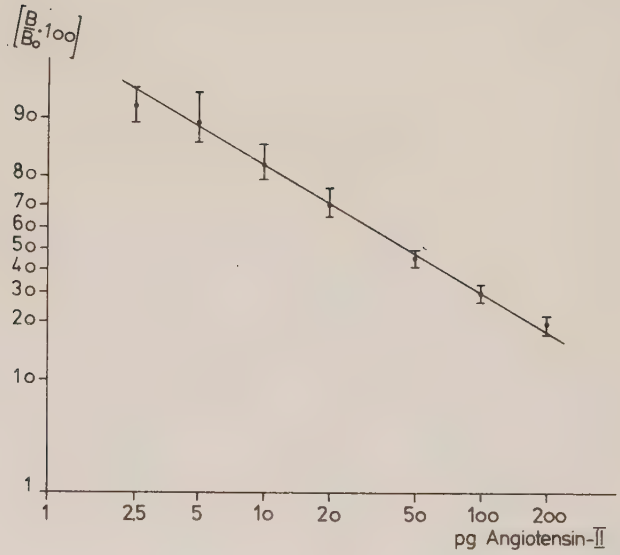


Abb. 3 Standardkurve des Radioimmunoassay für Angiotensin II. Logit $B/B_0 \cdot 100$ (Ordinate) wurde gegen den log pg Angiotensin II-Standard (Abszisse) aufgetragen. Jeder Punkt stellt den Mittelwert und die Standardabweichung von 30 Messungen dar.

Angiotensin II problematisch, da viele Faktoren die Angiotensin II-Konzentration beeinflussen (43).

3.2. Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität

Die Reninaktivitätsbestimmung erfolgte nach der Methode von Haber et al. (43). Dabei wird die Reninaktivität indirekt über die Bildung von Angiotensin I während einer Plasmainkubation bestimmt. Das gebildete Angiotensin I ist hierbei von der Reninsubstratkonzentration und der Reninkonzentration abhängig. Die Plasma-Renin-Aktivität gibt an, wieviel Angiotensin I von der in einer bestimmten Plasmamenge enthaltenen Reninkonzentration durch Einwirkung auf das endogene Angiotensinogen in einer bestimmten Zeit bei vorgegebener Temperatur und definiertem pH-Wert freigesetzt wird.

Zur Reninaktivitätsbestimmung benutzen wir den im Handel erhältlichen "Radioimmunoassay Kit ^{125}J zur Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität" der Firma Schwarz/Mann, Orangeburg, N.Y., U.S.A.. Da es sich bei dieser Methode um ein seit Jahren beschriebenes und bewährtes Verfahren handelt (6), soll nur auf die wichtigsten Punkte des Bestimmungsverfahrens eingegangen werden.

Für die Plasmainkubation wurden folgende Reagenzien benutzt: EDTA-Natrium (1,4 mg/ml Blut)
8-Hydroxychinolin-Lösung (o,34 mol)
Dimercaprol-Lösung (1,6 mol)
Tris-Chlorid Puffer (pH 7,4; 4 mol)

Beim Radioimmunoassay wurden folgende Reagenzien verwendet:
Tris-Puffer: Tris-Acetat Puffer o,1 mol mit o,1% Lysozym;
Standard A : (Asp^1,Ile^5)Angiotensin I; o,8 ng/ml in Tris-Puffer;
Standard B : (Asp^1,Ile^5)Angiotensin I; 5,o ng/ml in Tris-Puffer;
Tracer: (Asp^1,Ile^5)Angiotensin I (^{125}J) in Tris Puffer; 8,7 $\pm$o,o7 µCi/ml;
Angiotensin I-Antiserum vom Kaninchen, eingestellt für ein B_o von 55 $\pm$15 %;

Dextran beschichtete Holzkohle in Phosphat-Kochsalz-Puffer; 2oo ml enthalten: o,375 g Dextran (MG 7o ooo); 3,75 g Holzkohle; o,834 g Kaliumphosphat (K_2HPO_4); o,165 g Natriumphosphat ($NaH_2PO_4 \cdot H_2O$); 5,25 g Natriumchlorid;

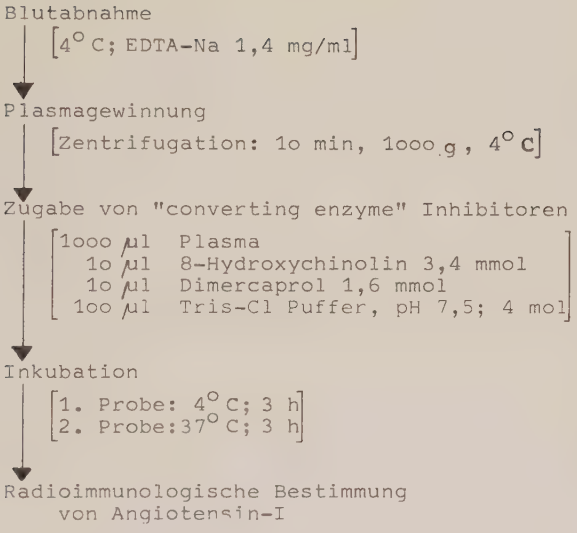
Die Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität ist schematisch in Tabelle 4 wiedergegeben. Das Plasma wurde drei Stunden bei pH 7,4 inkubiert. Das pH-Optimum des Renins liegt bei pH 5,7. Bei diesem pH-Wert ist die Reninaktivität um das 2-4 fache höher als bei pH 7,4 (72). pH 7,4 wurde gewählt, da bei pH-Werten zwischen 5,5 und 6,5 mit einer Angiotensin I-Bildung durch unspezifische proteolytische Enzyme gerechnet werden muß (73).

In der Zugabe von EDTA-Natrium, 8-Hydroxychinolin und Dimercaprol folgen wir den Angaben von Haber et al. (43), die mit diesen Substanzen eine Hemmung des Converting Enzyme erreichen konnten, so daß 9o% des gebildeten Angiotensin I unverändert nachweisbar waren. Auf die Verwendung von EDTA-Kalium wurde verzichtet, da dieses die Angiotensin I-Bildung hemmt (51).

In Tabelle 5 ist das Ansatzprotokoll des Radioimmunoassay für Angiotensin I wiedergegeben. Alle Ansätze wurden 2o - 24 Stunden bei einer Temperatur von 2 - 8°C inkubiert. Die Trennung von freier und gebundener Aktivität erfolgte durch Zugabe von 1 ml Dextran-Kohle-Suspension. Nach Zentrifugation und Dekantieren erfolgte die Messung der Radioaktivität im Überstand mit einem Szintillationszähler (Packard Tricarb; Zusatzszintillatoren der Fa. Koch-Light). Durch Vergleich mit der Eichkurve wurde die Plasma-Renin-Aktivität der Proben errechnet, ausgedrückt als ng Angiotensin I pro ml Plasma und Stunde (ng/ml·h).

3.2.1. Qualitätskontrollen der Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmung

Die Qualität für das Inkubationsverfahren und die radioimmunologische Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität wurde



Tab. 4 Schematischer Ablauf der Plasma-Renin-Aktivitäts-Bestimmung

Proben Nr.	Tris-Puffer (ml)	Angiotensin-I Standard A u.B (µl)	Inkubiertes Plasma (µl)	(^{125}J-AI) Tracer (µl)	Anti-serum (µl)
1; 2	1,9	-	-	1oo	-
3; 4	o,9	-	-	1oo	-
5; 6	o,8	-	-	1oo	1oo
7; 8	o,8	25 (A)	-	1oo	1oo
9;1o	o,8	5o (A)	-	1oo	1oo
11;12	o,8	1oo (A)	-	1oo	1oo
13;14	o,8	25 (B)	-	1oo	1oo
15;16	o,8	5o (B)	-	1oo	1oo
17;18	o,8	1oo (B)	-	1oo	1oo
19;2o	o,8	-	5o (4°C)	1oo	1oo
21;22	o,8	-	5o (37°C)	1oo	1oo
23;24	o,8	-	1o (37°C)	1oo	1oo

Tab. 5 Ansatzprotokoll für Standardkurve und Proben bei der radioimmunologischen Bestimmung von Angiotensin I

durch folgende Kriterien geprüft:

3.2.1.1. Leerwert

Wenn statt Plasma Wasser als Leerwert in den Analysengang eingesetzt wird, so sind die bei diesen Proben gemessenen Werte nicht vom Nullwert der Standardkurve zu unterscheiden. Wie bei jedem radioimmunologischen Test, der mit Nativplasma ohne Vorreinigungsschritt arbeitet, so können auch hier mit dem Plasma Substanzen in den Test eingeschleppt werden, die mit dem Antiserum reagieren und so einen falsch erhöhten Wert vortäuschen können (6).

3.2.1.2. Präzision

Der mit zwei verschiedenen Poolplasmem bestimmte Intra-Assay Varianzkoeffizient betrug 2,79% (n=19), der Inter-Assay Varianzkoeffizient 8,o2% (n=4o).

3.2.1.3. Richtigkeit (Accuracy)

Als Maß für die Richtigkeit der Plasma-Renin-Aktivitätsbestimmung wurde bei Plasma mit hoher und niedriger Reninaktivität während der dreistündigen Inkubationszeit in halb- bzw. stündlichen Abständen die Angiotensin I-Bildung kontrolliert. Dabei konnte festgestellt werden, daß die Angiotensin I-Bildung während der Inkubationszeit linear anstieg (Abb. 4).

Andererseits wurde die Wiederfindungsrate von Angiotensin I bestimmt, wobei Angiotensin I einem Plasmapool in bekannter Menge zugesetzt wurde. Die Wiederfindungsrate betrug 93,o8 $\pm$3,8 % (n=5) (87).

3.2.1.4. Reproduzierbarkeit

Die Güte der Reproduzierbarkeit wurde nach Giannotti et al. (37) bestimmt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßpunkte von 1o Eichkurven, die während eines halben Jahres erstellt wurden, ergaben die in Abb. 5 dargestellten Kurven.

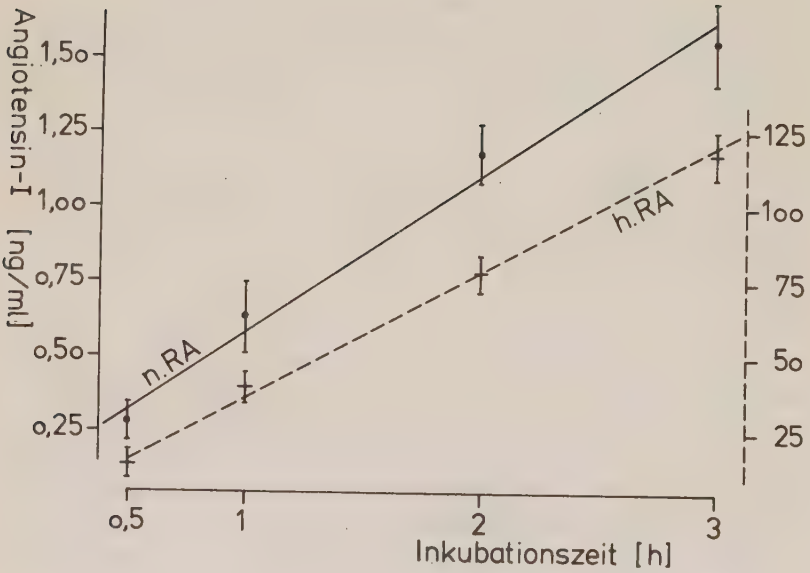


Abb. 4 Abhängigkeit der Angiotensin I-Bildung durch Plasma mit hoher Reninaktivität (h. RA) und niedriger Reninaktivität (n. RA) von der Inkubationszeit.

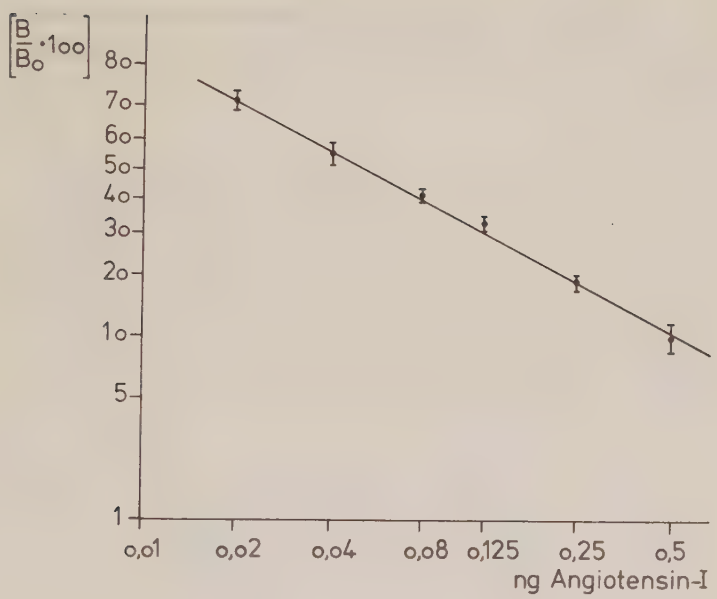


Abb. 5 Standardkurve des Radioimmunoassay für Angiotensin I. Logit $B/B_o \cdot 100$ (Ordinate) wurde gegen den log pg Angiotensin I (Abszisse) aufgetragen. Jeder Punkt stellt Mittelwert und Standardabweichung von 10 Messungen dar.

3.2.1.5. Empfindlichkeit

Die Angiotensin I-Menge, die vom Nullwert der Eichkurve unterschieden werden kann, liegt bei der hier beschriebenen Renin-Aktivitätsbestimmung bei o,o1 ng Angiotensin I pro ml.

3.2.1.6. Spezifität

Eine Kreuzreaktion des verwendeten Angiotensin I-Antikörpers mit (Asp^1, Ile^5)Angiotensin II konnte nicht festgestellt werden.

3.2.1.7. Normalwerte

Die Angabe von Normalwerten ist deshalb schwierig, da die Plasma-Renin-Aktivität beim Gesunden von der Tageszeit, der Körperlage und der Kochsalzbilanz abhängt, um nur einige Faktoren zu nennen. Haber et al. (43) bestimmten bei 16 gesunden Probanden (Alter 18-58 Jahre; 11 Frauen, 5 Männer) unter einer Natriumzufuhr von 11o mEq und 1o mEq pro Tag im Liegen und im Stehen immer zur gleichen Tageszeit die Plasma-Renin-Aktivität. Dabei erhielt man folgende Ergebnisse:

11o mEq Na	liegend	1,o2 ±o,21 ng/ml·h
	stehend	1,75 ±o,43 ng/ml·h
1o mEq Na	liegend	2,16 ±o,45 ng/ml·h
	stehend	5,92 ±o,4o ng/ml·h

Wir selbst konnten bei 1o gesunden Männern (4o,9 ±7,1 Jahre) nach einer zweistündigen Liegezeit unter einer nicht natriumbilanzierten Diät eine mittlere Plasma-Renin-Aktivität von o,7 ±o,4 ng/ml·h bestimmen.

3.3. Bestimmung der Plasma-Aldosteron-Konzentration

Die Bestimmungsmethode für Aldosteron wurde erst kürzlich ausführlich beschrieben (85) und soll deshalb nur kurz erläutert werden. Dabei wird Aldosteron zunächst mit Dichlormethan aus dem Plasma extrahiert und danach dünnschichtchromatographisch von begleitenden Steroiden getrennt. Anschliessend wird die Aldosteronkonzentration radioimmunologisch bestimmt. Zur Verlustbestimmung wurde den Proben ^{3}H-Aldosteron (91 µCi/mmol) als interner Standard zugesetzt. Die Qualitätskontrollen der Bestimmungsmethode erbrachten folgende Ergebnisse:

Wird anstelle von Plasma Wasser als Leerwert durch den gesamten Analysengang mitgeführt, so ist der bei diesen Proben gemessene Wert nicht vom Nullwert der Eichkurve zu unterscheiden ($B/B_o \cdot 100 = 98,72 \pm 3,54$ %, n=42). Ebenfalls nicht von Null zu unterscheiden war der Leerwert, der von vorher extrahierten Plasmaproben gewonnen wurde ($B/B_o \cdot 100 = 99,37 \pm 5,39$%, n = 8).

Als Maß für die Präzision wurde die Intra-Assay-Varianz mit 9,16% (n=12) und die Inter-Assay-Varianz mit 12,2% (n=37) bestimmt.

Die Wiederfindungsrate von Aldosteron, welches in unterschiedlichen Konzentrationen Plasma zugegeben wurde, liegt durchschnittlich bei $100,23 \pm 12,91$ % (n=25).

Die Güte der Reproduzierbarkeit wurde nach Giannotti et al. (37) bestimmt. Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Meßpunkte von 6 Eichkurven, die in vier Monaten erstellt wurden, sind in Abbildung 6 dargestellt.

Weiterhin wird die Reproduzierbarkeit dann als gut angesehen, wenn eine möglichst enge Korrelation zwischen eingesetzter Plasmamenge und aufgefundener Steroidmenge besteht (25). Bei der hier verwandten Methode wurde folgende Regressionsgerade erreicht: $y = 82,2297x + 53,9682$; $r = 0,9765$; $p < 0,001$; n=21.

Das für die radioimmunologische Bestimmung von Aldosteron benutzte Anti-Aldosteron-Serum vom Schaf wurde vom National Institute of Health (Bethesda, U.S.A.) zur Verfügung gestellt. Die Kreuzreaktion mit anderen Steroiden erbrachte folgende

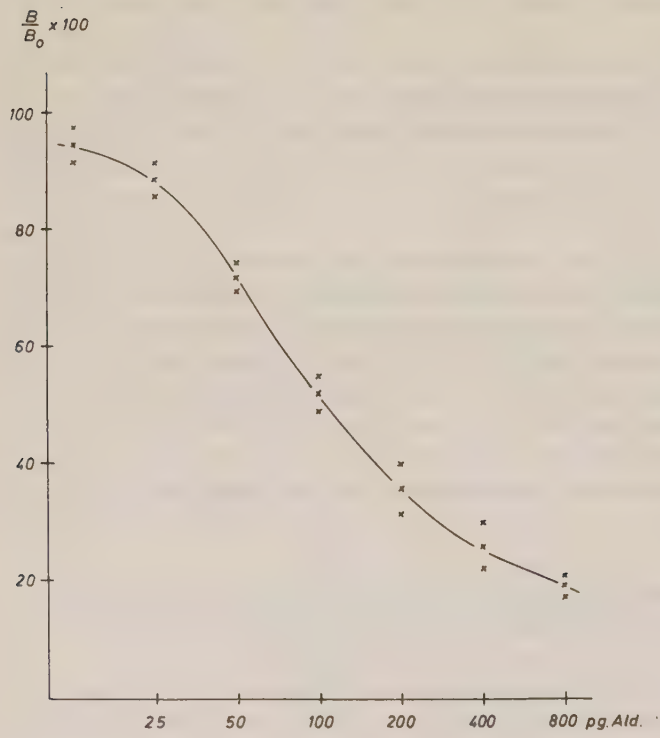


Abb. 6 Standardkurve des Radioimmunoassay für die Plasma-Aldosteron-Bestimmung. $B/B_o \cdot 1oo$ (Ordinate) wurde gegen log pg Aldosteron (Abszisse) aufgetragen. Jeder Punkt stellt Mittelwert und Standardabweichung von 1o Messungen dar.

Werte: Cortisol o,o2%; Cortison o,2%; Corticosteron o,12%; Desoxycorticosteron o,27%; Progesteron o,2%; 17-Hydroxyprogesteron o,o6%.

Die untere Nachweisgrenze, nach Abraham (1) definiert ein Maß für die Empfindlichkeit, liegt bei der im Testansatz gewählten Verdünnung des Antiserums bei 1o,4 pg/Ansatz.

Die Normalwerte für Aldosteron im venösen Blut, bestimmt bei 2o gesunden, nicht ausgewählten Blutspendern, lag im Mittel bei 94,11 ±7o,18 pg Aldosteron pro ml Plasma (Bereich 25,5 - 287,2).

3.4. Übrige Bestimmungsmethoden

Natrium und Kalium wurden flammenphotometrisch bestimmt. (Normalwerte: Na 135 - 15o mmol/l; K 3,6 - 5,2 mmol/l).

Die Harnstoff-N Bestimmung erfolgte mittels enzymatischer Hydrolyse und Bestimmung des entstandenen Ammoniaks mit Hilfe der Berthelot-Reaktion (Normalwerte bis 2o mmol/l Serum).

Die Kreatinin-Bestimmung erfolgte mit Hilfe der Jaffe Reaktion (Normalwerte 7o,7 - 132,6 µmol/l Serum).

3.5. Rechenmethoden

Die Rechenoperationen wurden mit einem Tischrechner HP-65 und größere Rechnungen mit der Rechenanlage TR 445 im Rechenzentrum der Universität Düsseldorf durchgeführt. Dabei wurde insbesondere das SPSS-Programm (Statistical Program for the Social Sciences) benutzt.

Für statistische Vergleiche wurden je nach Versuchsanordnung der t-Test für verbundene bzw. nicht verbundene Stichproben benutzt. Voraussetzung des Student-t-Testes ist die Homogenität des untersuchten Kollektives und die Normalverteilung der Meßergebnisse (83). Diese statistischen Forderungen sind bei medizinischen Arbeiten nur schwer zu erfüllen, da die Untersuchungen meist nur an kleinen Patientenkollektiven vorgenommen werden, bei denen sich weitergehende Untersuchungen, die mit vermehrten Blutabnahmen einhergehen, aus medizinischen Gründen nicht durchführen lassen.

4. Versuchsanodnungen und Ergebnisse

4.1. Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Normalpersonen

4.1.1. Versuchspersonen und Versuchsanordnung

Die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Diuretika wurde bei insgesamt 2o Normalpersonen in zwei Gruppen durchgeführt.

4.1.1.1. Normalpersonen Gruppe A

Diese Gruppe bestand aus 1o männlichen, freiwilligen, gesunden Studenten mit einem mittleren Alter von 24,2 ±1,9 Jahren und einer mittleren Körperoberfläche von 1,9 ±o,1 m^2. Die Ernährung und die Flüssigkeitszufuhr unterlag keinen Beschränkungen. Während des Versuchs wurde eine Normalkost und eine natrium- und kaliumarme Flüssigkeit dem individuellen Bedarf entsprechend verabreicht.

In einer 24-stündigen Vorperiode wurde der Urin gesammelt, aus dem die Natrium- und Kaliumausscheidung bestimmt wurde. Am Versuchstage erfolgte nach einer zweistündigen Bettruhe die erste Blutentnahme zur Bestimmung der Reninaktivität, der Angiotensin II- und Plasma-Aldosteron-Konzentration. Gleichzeitig wurde Serum-Natrium und -Kalium bestimmt. Unmittelbar nach der ersten Blutabnahme erfolgte die orale Gabe von 4o mg Muzolimine^{R} (Bay g 2821), einer neuen diuretisch wirksamen Substanz auf Pyrazolon-Basis. Weitere Blutabnahmen mit dem o.g. Untersuchungsprogramm erfolgten 2 (t_2), 4 (t_4), 6 (t_6) und 8 (t_8) Stunden nach Einnahme des Diuretikums. Von der Einnahme des Diuretikums an bis 8 Stunden danach wurde der Urin gesammelt und strenge Bettruhe eingehalten. Danach konnten die Versuchspersonen die Klinik verlassen, sammelten aber in den folgenden 16 Stunden den Urin. Daraus wurde ebenfalls die Natrium- und Kaliumausscheidung bestimmt.

4.1.1.2. Normalpersonen Gruppe B

Bei 1o Männern im Alter von 4o,9 ±7,1 Jahren wurde eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unter

Kliniksbedingungen durchgeführt. Die Patienten befanden sich wegen abheilender Duodenalulcera in stationärer Behandlung, bekamen keine Medikamente, erhielten eine Schonkost, die nicht natriumbilanziert war, waren normoton und boten nach eingehender stationärer Untersuchung keinen Anhalt für ein anderes Leiden.

Vor Beginn der Untersuchung hatten die Patienten mindestens zwei Stunden lang Bettruhe eingehalten. Der Test erfolgte am liegenden Patienten. Dabei wurden aus einer Armvene die Blutproben für die Renin-, Angiotensin II- und Aldosteronbestimmung entnommen und anschließend 4o mg Furosemid intravenös verabreicht. 4 Stunden nach Gabe des Diuretikums wurden erneut Blutproben für die o.g. Bestimmungen entnommen. Die Trinkmenge war während des Testes nicht eingeschränkt.

4.1.2. Ergebnisse

4.1.2.1. Normalpersonen Gruppe A

In Tabelle 6 sind die Urinvolumina, die Urinkonzentrationen von Natrium und Kalium, die Urinausscheidung von Natrium und Kalium und die Elektrolyt-Clearances vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^{R} bei 1o Versuchspersonen wiedergegeben.

Natrium- und Kaliumkonzentration im Serum

Während der Testperiode zwischen t_o und t_8 kam es zu keiner Änderung der Serum-Natrium-Konzentration. Es wurde jedoch ein deutlicher Abfall der Serum-Kalium-Konzentration festgestellt nach Gabe des Diuretikums. Zwischen t_o und t_2 bzw. t_o und t_8 bestand eine Signifikanz von $p < o,o1$ (Abb. 7).

Reninaktivität

Während der ersten 4 Stunden des Testes stieg die Reninaktivität deutlich an und zeigte in den weiteren 4 Stunden eine Tendenz zum Abfall. Trägt man alle Werte der Reninaktivität der 1o Testpersonen in einer Tabelle ein (Tab. 7), so kann bei der zweifachen Varianzanalyse ein signifikanter Säuleneffekt ($p < o,o5$) jedoch ein deutlich stärkerer Zeileneffekt ($p<o,o1$) nachgewiesen werden. Das zeigt, wie in Abb. 8 dargestellt,

	Vorperiode	Versuchstag			Signifikanz
	(1)	$t_o - t_8$ (2)	$t_8 - t_{24}$ (3)	$t_o - t_{24}$ (4)	
Urin (ml)	1921,5 ±1o56,2	1668,o ±556,4	912,o ±684,6	261o,o ±623,8	(1)-(4)p<o,o5
Urin (ml/min)	1,33 ±o,73	3,54 ±1,16	o,95 ±o,71		(1)-(2)p<o,o1 (2)-(3)p<o,oo5 (1)-(3)p<o,o5
Natrium Ausscheidung (mmol)	212,5 ±56,5	223,5 ±51,1	44,5 ±16,7	277,5 ±42,1	(1)-(4)p<o,o5
Natrium Ausscheidung (µmol/min)	147,5 ±39,2	486,3 ±1o6,4	46,2 ±17,4		(1)-(2)p<o,oo5 (2)-(3)p<o,oo5 (1)-(3)p<o,oo5
Natrium Clearance (ml/min)	o,97 ±o,29	3,27 ±o,56	o,3o ±o,12		(1)-(2)p<o,oo5 (2)-(3)p<o,oo5 (1)-(3)p<o,oo5
Natrium Konzentration im Urin (µmol/ml)	128,6 ±5o,2	142,6 ±2o,6	74,2 ±55,4		(1)-(2)n.s. (2)-(3)p<o,o1 (1)-(3)p<o,o1
Kalium Ausscheidung (mmol)	72,3 ±19,4	52,7 ±13,9	28,6 ±1o,7	81,4 ±22,2	(1)-(4)n.s.
Kalium Ausscheidung (µmol/min)	5o,2 ±13,4	1o9,9 ±29,o	29,8 ±11,1		(1)-(2)p<o,oo5 (2)-(3)p<o,o1 (1)-(3)p<o,oo5
Kalium Clearance (ml/min)	1o,86 ±3,56	26,17 ±6,87	6,4o ±3,16		(1)-(2)p<o,oo5 (2)-(3)p<o,o1 (1)-(3)p<o,oo5
Kalium Konzentration im Urin (µmol/ml)	47,3 ±22,3	34,6 ±18,6	51,7 ±37,9		(1)-(2)n.s. (2)-(3)n.s. (1)-(3)n.s.
Verhältnis Na : K im Urin	2,99 ±o,57	4,76 ±1,62	1,8o ±o,92		(1)-(2)p<o,o5 (2)-(3)p<o,o1 (1)-(3)p<o,o5

Tab. 6 Änderung der Natrium- und Kaliumausscheidung und der Urinmengen vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^R p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 1o Normalpersonen.

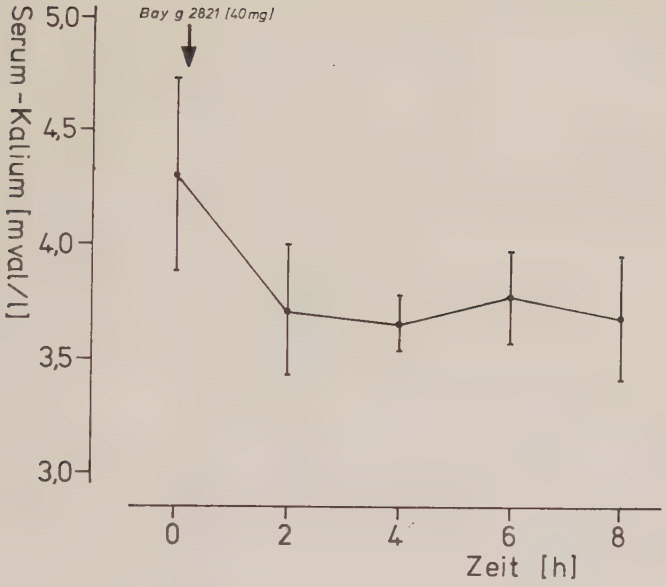


Abb. 7 Änderung der Serum-Kalium-Konzentration nach Gabe von 4o mg Muzolimine^{R} p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 1o gesunden Männern.

Versuchs-personen	Reninaktivität (ng/ml h) t_o	t_2	t_4	t_6	t_8
1	1,5	3,2	3,3	11,o	8,1
2	o,2	4,5	16,9	4,8	4,3
3	o,8	7,o	5,3	3,1	2,4
4	o,4	o,4	o,5	o,6	o,9
5	o,1	o,5	2,2	1,2	o,9
6	o,7	1,4	1,9	1,9	1,8
7	o,4	1,o	1,2	o,4	o,6
8	o,9	3,1	3,8	2,7	2,9
9	o,7	2,o	2,6	6,5	4,8
1o	o,4	1,o	1,4	2,1	2,6
$\bar{x}$	o,6	2,41	3,91	3,43	2,93
s	±o,42	±2,o9	±4,77	±3,26	±2,29

Tab. 7 Änderung der Reninaktivität im Plasma vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^R p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 1o gesunden Männern.

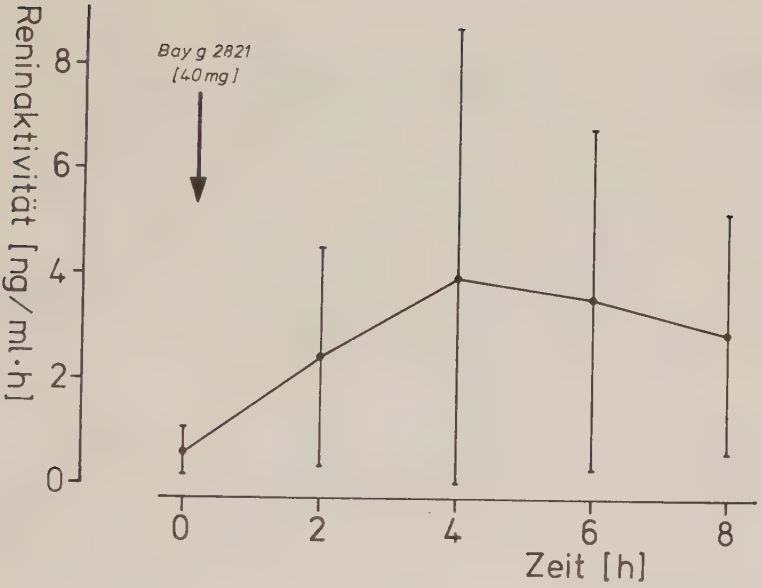


Abb. 8 Änderung der Reninaktivität im Plasma vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^{R} p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 1o gesunden Männern.

daß zwischen den einzelnen Personen deutlichere individuelle Unterschiede in der Reninaktivität bestehen als zwischen den einzelnen Meßzeitpunkten.

Angiotensin II-Konzentration

Im Gegensatz zu den sehr niedrigen Reninaktivitäten zur Zeit t_o bestand ein normaler Angiotensin II-Mittelwert zu Testbeginn. Nach der Gabe von 4o mg Muzolimine^R stieg die Angiotensin II-Konzentration in den ersten 4 Stunden leicht jedoch nicht signifikant an. In den folgenden 4 Stunden fielen die Meßwerte nicht signifikant ab (Abb. 9). Die zweifache Varianzanalyse zeigte wiederum keinen signifikanten Säuleneffekt (Tab. 8), d.h. es bestand keine Signifikanz zwischen den Meßpunkten, aber ein signifikanter Zeileneffekt ($p < o,o1$), der anzeigt, daß die Meßergebnisse durch individuelle Faktoren der Testpersonen beeinflußt werden.

Plasma-Aldosteron-Konzentration

Messungen der Plasma-Aldosteron-Konzentration wurden bei 8 der 1o Testpersonen vorgenommen (Abb. 1o). Die Aldosteronspiegel stiegen von normalen Werten zur Zeit t_o bis zur vierten Stunde hin an und fielen danach parallel zur Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration wieder ab. Wie bei Angiotensin II bestand auch hier ein signifikanter Zeileneffekt ($p < o,oo1$) und ein nicht signifikanter Säuleneffekt (Tab. 9).

Alle Reninwerte korrelieren signifikant mit der Angiotensin II-Konzentration während der Testperiode ($r=o,7611$; $n=5o$; $p < o,oo1$). Eine ähnlich signifikante Korrelation besteht zwischen der Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration ($r= o,5366$; $n=4o$; $p < o,oo1$). Werden die Korrelationskoeffizienten zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration bzw. Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration während der Testperiode gegen die Zeit aufgetragen, so erhält man die in Abbildung 1o dargestellten Kurven. Man erkennt daraus, daß die Korrelationskoeffizienten bis zur vierten Stunde nach Diuretikagabe ansteigen und danach wieder absinken. Das bedeutet, daß unabhängig vom Ausmaß der Stimulation des Renin-Angioten-

Versuchs-personen	Angiotensin-II Konzentration (pg/ml)				
	t_o	t_2	t_4	t_6	t_8
1	27,o	21,o	16,8	1o,9	8,8
2	5,o	2o,1	73,5	3o,o	28,o
3	17,1	34,5	18,8	14,8	15,6
4	8,9	6,o	9,8	16,o	7,9
5	4,o	7,3	17,3	1o,o	12,5
6	5,2	7,8	8,1	6,o	4,7
7	3,1	6,7	6,o	7,5	5,o
8	5,o	18,8	12,5	15,3	13,5
9	5,4	19,5	25,o	4o,5	24,5
1o	6,8	1o,5	15,o	18,o	16,5
$\bar{x}$	8,75	15,14	2o,28	16,9o	13,7o
s	±7,55	±9,14	±19,52	±1o,69	±7,81

Tab. 8 Änderung der Angiotensin II-Konzentration vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^R p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 1o gesunden Männern.

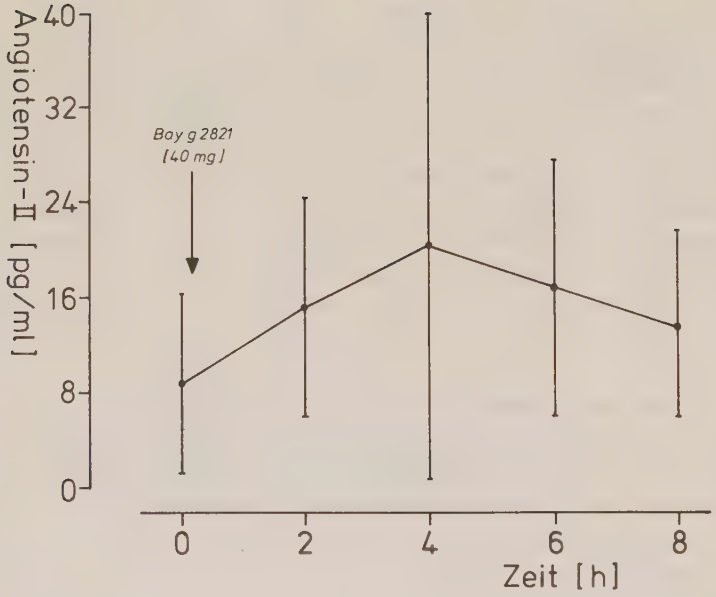


Abb. 9 Änderung der Angiotensin II-Konzentration vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^{R} p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 1o gesunden Männern.

Versuchs-personen	Aldosteron Konzentration (pg/ml) t_o	t_2	t_4	t_6	t_8
1	155,1	118,3	29o,1	181,6	42o,7
2	175,1	271,2	427,5	277,2	216,o
4	1oo,4	6o,3	8o,7	66,9	7o,7
5	98,9	1o6,3	129,4	138,o	11o,1
6	223,1	144,9	211,3	238,7	171,5
7	14o,1	1o7,o	151,9	116,7	119,7
8	125,6	139,4	1o3,5	113,4	84,8
1o	88,3	193,7	247,3	239,6	115,5
$\bar{x}$	138,3	142,6	2o5,2	171,5	163,6
s	±45,5	±64,5	±115,2	±74,5	±113,9

Tab. 9 Änderung der Plasma-Aldosteron-Konzentration vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^R p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 8 gesunden Männern.

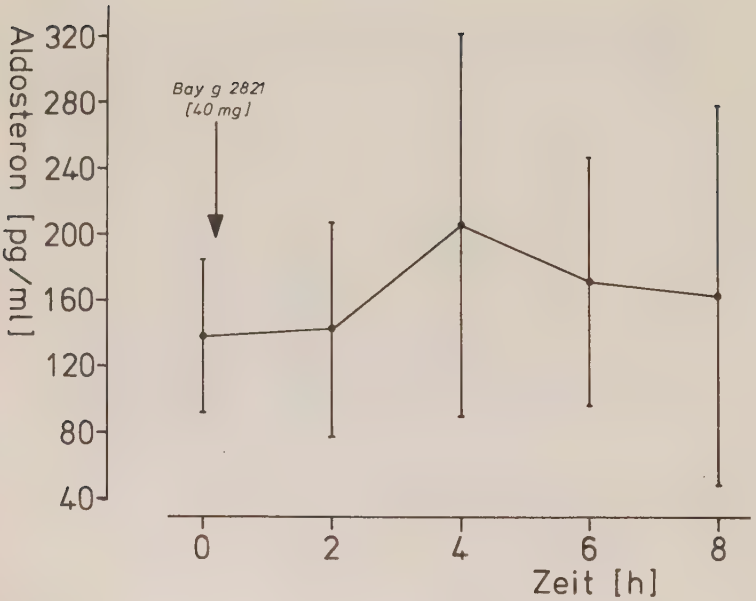


Abb. 1o Änderung der Plasma-Aldosteron-Konzentration vor und nach Gabe von 4o mg Muzolimine^{R} p.o.. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen von 8 gesunden Männern.

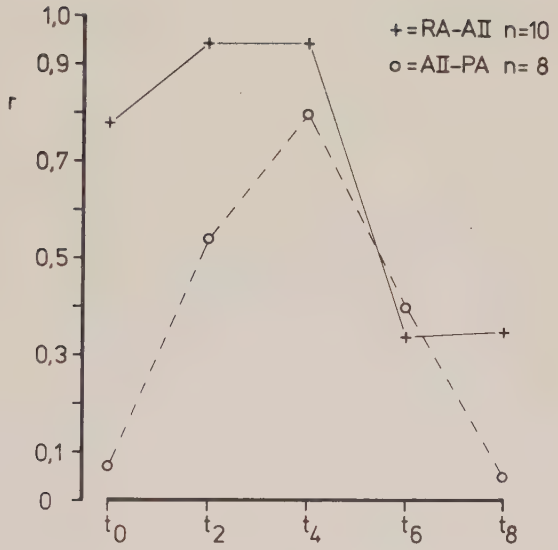


Abb. 11 Korrelationskoeffizienten zwischen Reninaktivität (RA) und Angiotensin II-Konzentration (A II) und zwischen Angiotensin II- und Plasma-Aldosteron-Konzentration (PA) vor und 2 (t_2), 4 (t_4), 6 (t_6) und 8 (t_8) Stunden nach Gabe von 4o mg Muzolimine^R p.o..

sin-Aldosteron-Systems eine enge Korrelation zwischen den einzelnen Faktoren während der Testperiode bis zur vierten Stunde hin auftritt, gefolgt von einer Dissiziation der Faktoren.

Säure-Basen-Gleichgewicht

Das Säure-Basen-Gleichgewicht wurde mit der Methode nach Astrup bei 4 Versuchspersonen zu den Zeiten t_o und t_4 bestimmt. Die Bikarbonatspiegel stiegen von 23,28 $\pm$o,68 mmol/l auf 25,38 $\pm$o,85 mmol/l und der Basenüberschuß stieg von -o,9 $\pm$o,96 mmol/l auf 1,85 $\pm$o,87 mmol/l.

4.1.2.2. Normalpersonen Gruppe B

In Tabelle 1o sind die Ergebnisse der Bestimmung von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration vor und 4 Stunden nach Gabe von 4o mg **Furosemid** i.v. bei 1o normotonen Versuchspersonen unter Kliniksbedingungen wiedergegeben. Diese Werte unterscheiden sich nicht signifikant von den Meßwerten für t_o und t_4 der Gruppe A (Tab. 7, 8, 9), wobei dabei die Stimulation mit 4o mg Muzolimine^R p.o. vorgenommen wurde. Mittelwerte und Standardabweichungen für beide Gruppen sind in Tabelle 11 angegeben.

Wie aus den Tabellen 7, 8, 9 und 1o hervorgeht, ist das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei der Mehrzahl der untersuchten Normalpersonen stimulierbar. Bei einigen Personen war die Stimulation durch Gabe eines Diuretikums nicht oder nur gering stimulierbar. Außerdem reagierten nicht alle Testpersonen mit den drei Meßgrößen gleichsinnig.

Versuchs-person	vor Furosemidgabe			4 Stunden nach Furosemidgabe		
	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)
1	o,2	3,o	75,1	1,5	12,3	1o3,4
2	1,3	1o,5	295,5	1,2	9,5	122,9
3	o,4	2,6	77,1	2,o	14,o	132,6
4	o,7	5,o	93,1	1,3	4,8	73,8
5	o,2	3,3	158,6	o,1	4,8	89,o
6	1,o	3,9	89,9	3,4	15,5	133,3
7	1,7	8,3	92,1	2,4	68,9	-
8	o,7	5,3	74,1	o,7	28,1	-
9	o,8	9,8	259,7	o,7	96,o	-
1o	o,9	5,7	3o8,1	o,8	14,8	529,9

Tab. 1o Reninaktivität (RA), Angiotensin II-Konzentration (A II) und Plasma-Aldosteron-Konzentration (PA) vor und 4 Stunden nach i.v. Gabe von 4o mg Furosemid bei 1o normotonen Patienten unter Kliniksbedingungen.

	vor Diuretikagabe	4 Stunden nach Diuretikagabe
RA (ng/ml h)	o,7 ±o,4	2,6 ±3,6
A II (pg/ml)	7,3 ±5,8	23,6 ±25,3
PA (pg/ml)	146,1 ±76,9	188,4 ±134,3

Tab. 11 Reninaktivität (RA), Angiotensin II-Konzentration (A II) und Plasma-Aldosteron-Konzentration (PA) vor und 4 Stunden nach Gabe eines Diuretikums: Mittelwerte und Standardabweichungen von 2o normotonen, männlichen Versuchspersonen.

4.2. Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei essentiellen Hypertonikern

4.2.1. Versuchspersonen und Versuchsanordnung

Die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde bei 18 essentiellen Hypertonikern, 3 Frauen und 15 Männern, durchgeführt. Ihr Alter lag zwischen 19 und 6o Jahren. Allen Patienten war seit mindestens einem Jahr eine Hypertonie bekannt. Unter stationärer Kontrolle lagen die Blutdruckwerte systolisch über 16o mmHg und/oder diastolisch über 1oo mmHg. Eine sekundäre Hypertonie war ausgeschlossen worden. Antihypertensiva waren seit mindestens 14 Tagen nicht mehr eingenommen worden. Die weiblichen Patienten benutzten keine Ovulationshemmer. Die Klinikskost bestand aus einer kochsalzarmen Diät.

Wie oben bei den Normalpersonen beschrieben (Gruppe B), hatten die Patienten mindestens zwei Stunden vor Beginn des Testes geruht. Vor der Gabe von 4o mg Furosemid i.v. wurden venöse Blutproben zur Bestimmung von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration entnommen. Nach 4 Stunden erfolgte eine zweite Blutentnahme zur Bestimmung derselben Parameter. Eine Begrenzung der Trinkmenge während des Versuches bestand nicht.

4.2.2. Ergebnisse

Die Meßergebnisse mit Mittelwerten und Standardabweichungen der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei 18 essentiellen Hypertonikern sind in Tabelle 12 wiedergegeben. Wie aus dieser Tabelle ersichtlich, ist die Mehrzahl aller essentiellen Hypertoniker in Bezug auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System stimulierbar. Ebenfalls gibt es nicht- oder nur geringgradig-stimulierbare Personen. Nicht alle essentiellen Hypertoniker reagieren mit den drei Meßgrößen gleichsinnig.

Patienten	vor Furosemidgabe			4 Stunden nach Furosemidgabe		
	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)
1	5,9	15,3	371,3	6,1	24,o	1o31,8
2	3,o	4,o	223,3	6,3	6,8	259,1
3	3,3	4,9	161,8	7,7	17,8	356,2
4	2,1	7,3	1o45,8	3,o	15,3	1956,9
5	2,7	1o,o	162,8	9,2	22,2	255,4
6	1,3	7,5	66o,o	1,2	4,7	423,5
7	1,8	4,2	4o7,o	1,8	8,2	738,2
8	o,7	5,5	112,2	5,9	18,5	474,3
9	o,3	3,9	79,2	1,8	7,3	391,4
1o	2,8	3,3	221,2	3,7	19,o	296,4
11	o,3	-	74,6	1,7	8,6	234,4
12	o,3	4,1	64,3	2,1	8,8	125,2
13	2,4	1o,7	441,3	2,7	6,8	272,9
14	-	12,2	282,7	-	39,1	8o9,4
15	o,7	4,7	177,o	5,3	12,o	393,8
16	o,3	3,3	4o8,6	o,7	3,8	381,2
17	2,5	4,o	27o,1	4,6	7,6	3o5,9
18	3,9	4,9	3o7,5	11,7	8,6	29o,3
$\bar{x}$	2,o	6,5	3o3,9	4,4	13,3	499,8
s	±1,6	±3,6	±241,4	±3,1	±8,9	±428,8

Tab. 12 Plasmareninaktivität (RA), Angiotensin II-Konzentration (A II) und Plasma-Aldosteron-Konzentration (PA) vor und 4 Stunden nach i.v. Injektion von 4o mg Furosemid bei 18 essentiellen Hypertonikern: Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichungen (s).

4.3. Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose

4.3.1. Versuchspersonen und Versuchsanordnung

Bei 23 Patienten, 1o Frauen und 13 Männern, mit einem mittleren Alter von 38,6 ±7,5 Jahren, bei denen im Rahmen der Abklärung einer Hypertonie angiographisch eine einseitige Nierenarterienstenose nachgewiesen worden war, wurde im Blut beider Nierenvenen und der Vena cava inferior distal der Einmündung der Nierenvenen die Reninaktivität und die Angiotensin II-Konzentration bestimmt. Der Katheterzugang erfolgte in typischer Weise mittels Seldingertechnik von der Vena femoralis her. Die Sondenlage wurde röntgenologisch bestimmt. Bei drei Patienten war auch während der Untersuchung eine Blutdruckeinstellung mit Natrium-Nitroprussid oder Dihydralazin erforderlich. Bei 7 Patienten erfolgte am Abend vor der Untersuchung eine orale Gabe von 8o mg Furosemid.

4.3.2. Ergebnisse

Die Ergebnisse der Renin- und Angiotensin II-Bestimmung in den beiden Nierenvenen und in der Vena cava inferior distalis sind in Tabelle 13 bzw. Abbildung 12 und 13 wiedergegeben. Es besteht ein statistisch gesicherter Unterschied sowohl zwischen der Reninaktivität der stenosierten und der Reninaktivität der kontralateralen Seite ($p=o,o11$) als auch zwischen der Reninaktivität der stenosierten Seite und der Vena cava inferior ($p=o,oo7$). Ein signifikanter Unterschied der Reninaktivität der kontralateralen Seite und der Vena cava inf. besteht nicht ($p=o,o57$). Wie bei der Reninaktivität findet sich ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen der Angiotensin II-Konzentration der stenosierten und kontralateralen Seite ($p=o,o16$) und zwischen der stenosierten Seite und der Vena cava inf. ($p=o,o39$). Ebenso konnte ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen der Angiotensin II-Konzentration der kontralateralen Seite und der Vena cava inf. nicht nachgewiesen werden ($p=o,o64$).

Zwischen der Reninaktivität (RA_{St}) und der Angiotensin II-Konzentration ($A\ II_{St}$) der stenosierten Seite besteht eine

signifikante Beziehung : A II_{St} = 4,885 + 1,183 RA_{St} (r= o,7298; n=21; p=o,oo1). Eine ähnlich gute Korrelation besteht im Plasma der kontralateralen Nierenvene: A II_C = 3,1364 + o,981 RA_C (r=o,795o; n=21; p=o,oo1). Die Beziehung zwischen der Reninaktivität (RA_V) und der Angiotensin II-Konzentration (A II_V) im Plasma der Vena cava inf. lautet: A II_V = 4,244 + 1,o81 RA_V (r=o,6656; n=21; p=o,oo1). Analysiert man die drei Regressionsgeraden statistisch, so zeigt sich, daß sich weder die Steigung noch der Schnittpunkt mit der y-Achse unterscheiden. Die drei Geraden sind also als identisch anzusehen.

Vergleicht man die Reninaktivität der stenosierten Seite mit der in der Vena cava inf., so erhält man eine signifikante Beziehung: RA_{St} = -o,o68 + 2,335 RA_V (r=o,887o; n=22; p=o,oo1). Eine ähnlich gute Übereinstimmung mit fast gleichem Regressionskoeffizienten ergiebt die Beziehung der Angiotensin II-Konzentration der stenosierten Seite und der Vena cava inf.: A II_{St} = -3,561 + 2,254 A II_V (r=o,7551; n=22; p=o,oo1). Die Korrelationen zwischen der Reninaktivität der stenosierten und der kontralateralen Seite (r=o,8695) sowie zwischen der Angiotensin II-Konzentration der stenosierten Seite und der kontralateralen Seite (r=o,63o2) sind ebenfalls signifikant.

Patient	stenosierte Seite		V. cava inf.		kontralaterale Seite	
	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)
1	o,8	7,3	o,4	5,2	o,6	4,8
2	6,6	11,7	1,9	6,4	1,9	4,7
3	-	5,5	-	6,9	-	4,3
4	3,1	2,3	1,8	2,6	1,8	1,8
5	8,8	33,6	3,5	17,2	2,5	13,8
6	4,7	29,6	2,5	12,9	1,6	6,o
7	2,7	5,6	1,1	4,6	1,2	5,1
8	3,4	13,7	2,6	12,8	2,2	9,1
9	2,9	12,7	2,6	7,7	3,o	3,3
1o	3,o	3,2	1,4	2,7	1,5	3,1
11	o,o	1,2	o,o	o,5	o,o	1,8
12	11,1	9,6	5,7	8,4	8,9	1o,8
13	o,3	2,4	o,3	1,8	o,3	1,6
14	2,3	2,o	1,5	2,7	1,7	2,3
15	o,3	1,7	o,2	1,8	o,3	1,6
16	o,5	5,4	o,4	1,5	o,4	1,5
17	2,3	6,4	o,3	5,9	1,2	4,o
18	7,8	19,1	4,4	14,2	8,1	12,5
19	27,6	2o,1	12,1	14,9	12,6	12,5
2o	23,3	13,5	9,o	9,o	8,7	9,7
21	1,1	9,2	1,o	6,7	1,o	7,3
22	33,3	67,1	6,7	13,9	1o,5	17,3
23	17,o	-	11,o	-	14,o	-
$\bar{x}$	7,4	12,8	3,2	7,3	3,8	6,3
s	±2,o	±3,2	±o,8	±1,1	±o,9	±1,o

Tab. 13 Reninaktivität (RA) und Angiotensin II-Konzentration (A II) in der Vene der stenosierten Niere, der Vena cava inferior distalis und in der Vene der kontralateralen Niere bei 23 Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose. Wiedergegeben sind Meßergebnisse, Mittelwerte und Standardabweichungen.

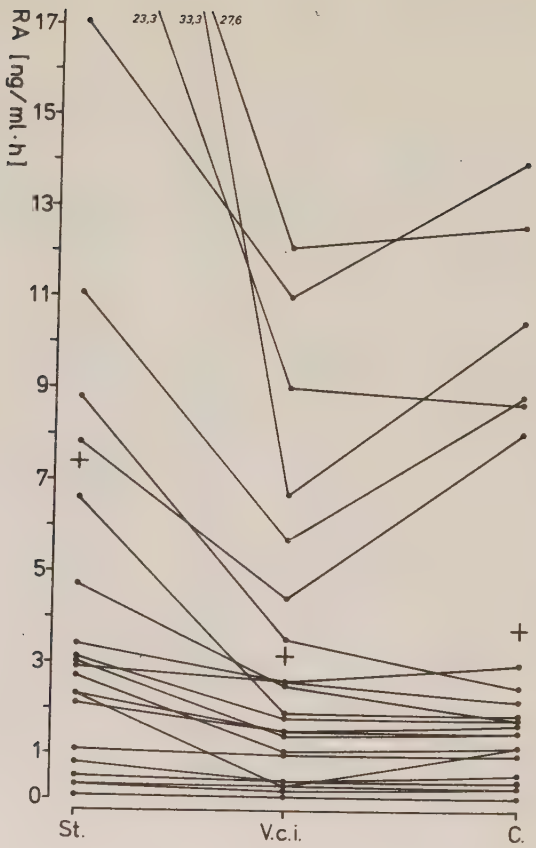


Abb. 12 Reninaktivität (RA) in der Vene der stenosierten Niere (St), der Vena cava inferior distalis (V.c.i.) und in der Vene der kontralateralen Niere (C) bei einseitiger Nierenarterienstenose.

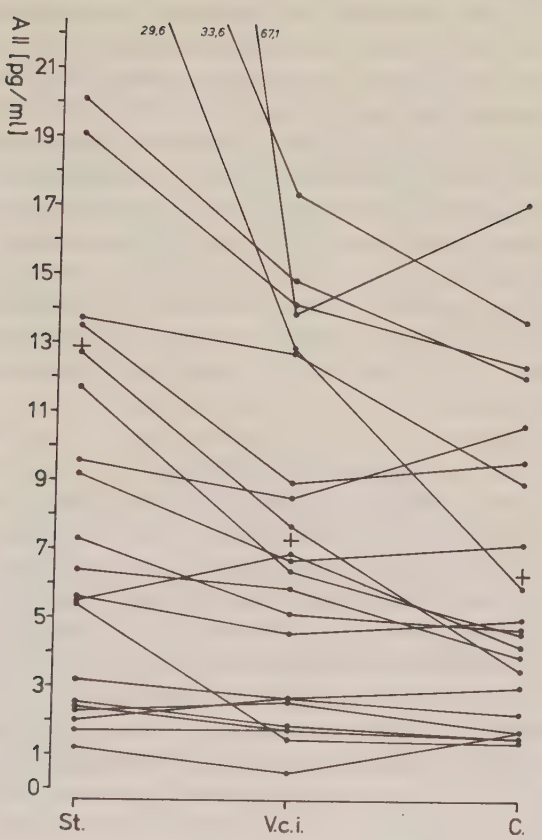


Abb. 13 Angiotensin II-Konzentration (A II) in der Vene der stenosierten Niere (St), der Vena cava inferior distalis (V.c.i.) und in der Vene der kontalateralen Niere (C) bei einseitiger Nierenarterienstenose.

4.4. Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten

4.4.1. Versuchspersonen und Versuchsanordnung

Die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wurde bei 21 Nierentransplantierten, 1o Frauen und 11 Männern, mit einem mittleren Alter von 33 (15-49) Jahren durchgeführt. Bei allen Patienten lag soweit feststellbar eine chronische Glomerulonephritis vor. Die Dialysedauer vor Transplantation betrug 17,4 (1-63) Monate. Bei vier Patienten, 2 Frauen und 2 Männern, war eine beidseitige Nephrektomie der Transplantation vorausgegangen. Die Restdiurese betrug im Mittel 591 ±116 ml/Tag. Die Transplantation lag 24,3 (2-1o8) Monate zurück. Bei 14 Patienten war eine Leichenniere und bei 7 Patienten eine HLA-identische Verwandtenniere transplantiert worden. Die endogene Kreatinin-Clearance betrug zum Zeitpunkt des Testes 96,4 ±7,9 (34-166) ml/min. Die Kreatinin- bzw. Harnstoff-N Werte im Serum lagen bei 1,3 ±o,16 mg/1oo ml (115 ±8,8 umol/l) bzw. 2o,5 ±2,7 mg/1oo ml (8,9 ±o,96 umol/l). Alle Patienten nahmen 6-Methylprednisolon (8-16 mg/d) und Azathioprin (5o-15o mg/d) ein. Ein Patient erhielt statt Azathioprin 5o mg Cyclophosphamid pro Tag. Die Blutdruckwerte lagen vor Transplantation systolisch bei 179 ±1o mmHg und diastolisch bei 1o7 ±5mmHg; nach Transplantation systolisch bei 13o ±3 mmHg und diastolisch bei 83 ±2 mmHg. Vor der Transplantation nahmen von den 21 Patienten 14 und nach Transplantaion 3 Patienten Antihypertensiva ein. Der Rückgang des Blutdrucks war im gepaarten t-Test signifikant. Das Hämoglobin stieg von 4,84 ±o,19 mmol/l (7,8 ±o,3 g/1oo ml) auf 8,32 ±o,37 mmol/l (13,4 ±o,6 g/1oo ml) ($p < o,o1$) und das Körpergewicht von 59,5 ±2,5 kg auf 67,1 ±2,5 kg ($p < o,o1$) nach Transplantation.

Bei 17 Nierentransplantierten, 8 Frauen und 9 Männern, im Alter von 29,4 (15-39) Jahren waren die eigenen insuffizienten Nieren in situ belassen worden. Die endogene Kreatinin-Clearance nach Transplantation betrug 99,3 (68-147) ml/min. Die Transplantation lag 19 (2-61) Monate zurück. Vor Transplantation bestanden folgende Blutdruckwerte: Systolisch 166 ±38 mmHg,

diastolisch 1oo ±21 mmHg; nach Transplantation: Systolisch 128 ±13 mmHg und diastolisch 81 ±11 mmHg. Vor Transplantation nahmen 1o Patienten und nach Transplantation 2 Patienten dieser Gruppe Antihypertensiva.

Bei 4 Nierentransplantierten, 2 Frauen und 2 Männern, im Alter von 31-49 Jahren waren die eigenen Nieren entfernt worden. Die endogene Kreatinin-Clearance nach Transplantation betrug 75,o (34-166) ml/min. Die Transplantation war vor 52 (18-1o8) Monaten vorgenommen worden. Vor Transplantation lagen die Blutdruckwerte systolisch bei 23o ±42 mmHg und diastolisch bei 135 ±23 mmHg, nach Transplantation systolisch bei 14o ±24 mmHg und diastolisch bei 91 ±12 mmHg. Vor Transplantation nahmen alle 4 Patienten Antihypertensiva, nach Transplantation nur noch 1 Patient.

4.4.2. Ergebnisse

Die Tabellen 14 und 15 zeigen die Ergebnisse der Bestimmungen von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration mit Mittelwerten und Standardabweichungen vor und 4 Stunden nach Gabe von 4o mg Furosemid intravenös bei nicht nephrektomierten und nephrektomierten Nierentransplantierten. Mittelwerte und Standardabweichungen aller 21 Patienten zusammen sind in Tabelle 16 wiedergegeben.

Bildet man die Differenz der Mittelwerte von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration, so ergeben sich für nicht nephrektomierte und nephrektomierte Transplantierte die in Tabelle 17 wiedergegebenen Werte. Auffällig ist hierbei der deutlich höhere Anstieg aller drei Parameter bei den nicht nephrektomierten Transplantierten gegenüber den nephrektomierten Transplantierten. Der t-Test für verbundene Stichproben zwischen Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration vor und nach Stimulation ergab für alle 21 Transplantierte signifikante Ergebnisse: Reninaktivität vor - nach $p < o,o1$; Angiotensin II-Konzentration vor - nach $p < o,oo1$; Aldosteron-Konzentration vor - nach $p < o,oo1$. Bei den nicht nephrektomierten Transplantierten wurden bei der gleichen Rechnung ebenfalls signifikante Ergebnisse erzielt:

Reninaktivität vor - nach $p < 0{,}003$; Angiotensin II-Konzentration vor - nach $p < 0{,}001$; Aldosteron-Konzentration vor - nach $p < 0{,}001$. Der t-Test für alle drei Meßgrößen war bei den nephrektomierten Transplantierten nicht signifikant. Varianzanalytisch bestanden zwischen den nephrektomierten und nicht nephrektomierten Transplantierten kein Unterschied in Bezug auf die Stimulierbarkeit von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration.

Korreliert man die endogene Kreatinin-Clearance (Krea.Cl.) aller Nierentransplantierter mit den Differenzen der Reninaktivitäten (D Ren) und Angiotensin II-Konzentrationen (D Angio) vor und 4 Stunden nach Stimulation, so ergeben sich die folgenden signifikanten Abhängigkeiten : D Ren = 0,0463 Krea.Cl. - 1,5809; $r=0{,}6047$; $p < 0{,}05$; D Angio = 0,1006 Krea.Cl. - 2,3727; $r=0{,}4718$; $p < 0{,}05$.

Patienten	vor Furosemid			4 Stunden nach Furosemid		
	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)
1	2,2	21,3	233,o	4,4	28,3	516,o
2	2,2	6,3	98,o	1,6	4,7	163,o
3	1,4	1o,3	1o9,o	2,7	23,3	377,o
4	1,4	9,8	265,o	4,1	15,2	2119,o
5	11,4	11,8	-	18,1	21,o	-
6	o,6	6,5	-	2,9	18,3	-
7	o,9	7,4	-	1,1	8,6	-
8	2,2	9,7	184,o	8,o	27,8	1o52,o
9	o,8	8,5	16o,o	4,o	16,2	236,o
1o	4,1	11,o	186,o	14,6	3o,6	1429,o
11	4,8	12,1	2o7,o	9,2	18,3	295,o
12	1,6	9,6	17o,o	2,o	12,7	1o4,o
13	1,8	12,2	152,o	3,8	12,3	6oo,o
$\bar{x}$	2,7	1o,5	176,4	5,8	18,2	689,1
s	±2,8	±3,8	±51,3	±5,2	±7,8	±653,o

Tab. 14 Reninaktivität (RA), Angiotensin II-Konzentration (AII) und Aldosteron-Konzentration (PA) vor und 4 Stunden nach Gabe von 4o mg Furosemid bei nicht nephrektomierten Nierentransplantierten. Angegeben sind die Meßergebnisse, Mittelwerte und Standardabweichungen von 17 Patienten.

Patienten	vor Furosemid			4 Stunden nach Furosemid		
	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)	RA (ng/ml h)	A-II (pg/ml)	PA (pg/ml)
1	o,5	9,o	114,o	1,o	8,7	159,o
2	2,7	9,3	354,o	3,1	7,o	594,o
3	1,3	11,5	165,o	2,8	12,7	527,o
4	o,4	2,3	152,o	5,7	15,5	959,o
$\bar{x}$	1,2	8,o	195,7	3,1	1o,9	559,7
s	±1,o	±3,9	±1o7,5	±1,9	±3,8	±327,7

Tab. 15 Reninaktivität (RA), Angiotensin II-Konzentration (AII) und Aldosteron-Konzentration (PA) vor und 4 Stunden nach Gabe von 4o mg Furosemid i.v. bei 4 nephrektomierten Nierentransplantierten. Angegeben sind Meßergebnisse, Mittelwerte und Standardabweichungen.

	vor Furosemid			4 Stunden nach Furosemid		
	RA (ng/ml h)	AII (pg/ml)	PA (pg/ml)	RA (ng/ml h)	AII (pg/ml)	PA (pg/ml)
$\bar{x}$	2,4	9,3	217,2	5,3	16,3	809,8
s	±0,5	±0,8	±29,5	±0,9	±1,8	±145,5

Tab. 16 Reninaktivität (RA), Angiotensin II- (AII) und Aldosteron-Konzentration (PA) vor und 4 Stunden nach Gabe von 40 mg Furosemid i.v. bei 21 nierentransplantierten Patienten. Wiedergegeben sind Mittelwerte und Standardabweichungen.

	nicht nephrekt. Transplantierte	nephrektomierte Transplantierte
Differenz RA (ng/ml h)	3,05	1,9
Differenz AII (pg/ml)	7,9	2,9
Differenz PA (pg/ml)	657,9	364,0

Tab. 17 Differenzen der Mittelwerte von Reninaktivität (RA), Angiotensin II- (AII) und Aldosteron-Konzentration (PA) vor und nach Stimulation bei nicht nephrektomierten und nephrektomierten Nierentransplantierten.

5. Diskussion

5.1. Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Normalpersonen

5.1.1. Normalpersonen Gruppe A

Die vorgelegten Untersuchungen zeigen, daß unter der Einwirkung des Diuretikums eine deutliche Flüssigkeits- und Natriumausscheidung auftritt (Tab. 6). Am Versuchstag kommt es jedoch nicht zu einer Abnahme der Serum-Natrium-Konzentration. Die Natriumausscheidung steigt während der 8 Stunden nach Einnahme des Medikamentes an, in der Zeiteinheit auf etwa das dreifache der Vorperiode. In ähnlicher Weise steigt auch die Flüssigkeitsausscheidung an.

Die Kaliumausscheidung nimmt in der Testperiode ebenfalls deutlich zu, jedoch nicht in gleichem Ausmaß wie die Natriumausscheidung (Tab. 6). Auffällig ist die nach zwei Stunden zu beobachtende Senkung des Kaliumspiegels im Serum (Abb. 7).Sie ist wahrscheinlich nicht allein auf die diuretikabedingte Kaliumausscheidung zurückzuführen, da dem beobachteten Abfall des Serumkaliums innerhalb von 2 Stunden ein Kaliumverlust von ca. 1oo mval gleichzusetzen wäre (88). Diese Menge wird aber selbst in der achtstündigen Testperiode nicht erreicht (Tab. 6). Es ist vielmehr anzunehmen, daß die wahrscheinlich auf einen H-Ionen- und Chloridverlust beruhende metabolische Alkalose mit einer Verschiebung des Kaliums in die Zelle als zusätzlicher Faktor für die Verminderung des Serumkaliums angesehen werden muß (45). Die Ergebnisse der Säure-Basen Untersuchungen bei vier Personen lassen eine deutliche Verschiebung des Säure-Basen-Gleichgewichtes erkennen. Inwieweit diesem Mechanismus eine kaliumprotektive Wirkung zukommt, läßt sich quantitativ nicht erfassen, da hierfür eine mehrere Tage dauernde Bilanzuntersuchung erforderlich wäre.

Stimulationen der Reninaktivität wurden von Werning et al. (1o5) mit Mefrusid durchgeführt. Dadurch wurde ein deutlicher Anstieg der Reninaktivität erzielt, eine Erniedrigung der Serum-Kalium-Konzentration in den ersten 9o Minuten nach Gabe des Diuretikums war jedoch nicht beobachtet worden. Diese Dis-

krepanz ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Medikamente zurückzuführen. Im Unterschied zu Werning et al. (1o5) ist bei unseren Untersuchungen auch die Reninaktivität erst 4 Stunden nach Furosemidgabe rückläufig, während bei Mefrusid die Reninaktivität schon nach 3o Minuten ihr Maximum erreicht.

Wie zu erwarten kommt es nach der Einnahme des Diuretikums zu einem Anstieg von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration. Infolge großer individueller Schwankungen lassen sich die Unterschiede statistisch nicht in jedem Fall sichern. Zwischen den Meßergebnissen für Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration bzw. Angiotensin II-Konzentration und Aldosteronkonzentration ist jedoch eine signifikante Korrelation nachzuweisen. Die beträchtlichen individuellen Schwankungen von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration sind sicher auf die Unterschiede in der Natriumbilanz der dem Versuch vorausgegangenen Tage zurückzuführen. Die Untersuchungen der Vorperiode ergaben mit einer täglichen Natriumausscheidung von 212,45 $\pm$56,51 mval/d eine an der oberen Normgrenze liegende Natriumausscheidung (1o7). Unterstellt man hinsichtlich des Natriumhaushaltes ein "steady state", dann läßt dieser Befund eine deutliche Natriumbelastung vermuten. Möglicherweise ist bei den chronisch Kochsalz belasteten Personen die Dosis des Diuretikums zu gering, um bei den liegenden Versuchspersonen eine stärkere Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu bewirken. Eine Ursache für den im Vergleich zu den anderen Komponenten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems weniger starken und konstanten Anstieg der Plasma-Aldosteronkonzentration mag in der gleichzeitigen Kaliumverminderung im Serum bestehen. Eine Hypokaliämie hemmt deutlich die Aldosteronproduktion (24). Inwieweit die durch die Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes bedingte Verschiebung von Kalium aus dem Extrazellularraum in die Zelle die Aldosteronproduktion beeinflußt, kann aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen nicht gefolgert werden.

Die Beobachtungsphase nach dem akuten Versuch zeigt, daß infolge einer Gegenregulation trotz freier Flüssigkeitszufuhr

die Natrium- und Flüssigkeitsausscheigung unter die Kontrollwerte absinkt. Auch die Kaliumausscheidung ist in dieser Phase geringer als die Kontrollwerte. Dieser Befund macht es wahrscheinlich, daß ein gegenregulatorischer sekundärer Aldosteronismus in diesem Versuchsmodell keine Rolle spielt, wenn auch der Natrium/Kalium Quotient im Vergleich zur Kontrolle abgesunken ist. Auffallend ist weiterhin, daß die globalen Kaliumauscheidungen an den Kontrolltagen und während des Versuchstages statistisch nicht voneinander zu unterscheiden sind. Möglicherweise ist die geringe Kaliumausscheidung nach Diuretikagabe eine Folge der erhöhten Natriumzufuhr vor den Versuchstagen. Espiner et al. (32) beobachteten unter Ethacrynsäure eine geringere Kaliumausscheidung und eine geringere Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems als nach einer natriumarmen Ernährung.

Während der Testperiode korrelieren die Werte der Reninaktivität mit denen der Angiotensin II-Konzentration bzw. die Angiotensin II-Werte mit den Ergebnissen der Plasma-Aldosteron-Konzentration. Die Verbindung der einzelnen Faktoren könnte ein gut korreliertes System vermuten lassen. Werden jedoch die Korrelationskoeffizienten zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration bzw. Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration in Abhängigkeit von der Zeit nach Diuretikagabe aufgetragen (Abb. 11), so erkennt man, daß sie bis zur vierten Stunde ansteigen und im weiteren Verlauf wieder absinken. Das bedeutet, daß unabhängig vom Ausmaß der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems eine höhere Korrelation zwischen den einzelnen Faktoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems während der akuten Diurese auftritt, gefolgt von einer signifikanten Dissoziation der Faktoren. Es kann nicht erklärt werden, welche Faktoren trotz der inadäquaten Stimulation des Gesamtsystems den Aufbau dieses für eine kurze Zeit eng verbundenen Systems induzieren. Möglicherweise ist der unterschiedliche natriumabhängige Angiotensin II-Einfluß auf die Aldosteronsynthese eine Ursache hierfür. Die Faktorenanalyse zeigt jedoch keinen Einfluß der Serum-Natrium- und Serum-Kaliumkonzentration auf die Verknüpfung des Renin-Angiotensin-

Aldosteron-Systems. Für die unterschiedliche Korrelation zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration während der Testperiode gibt es keine Erklärung. Eine Änderung der Converting Enzyme Aktivität, die in Einzelfällen von uns bestimmt wurde, scheint jedoch nicht als Erklärung für dieses Phänomen in Frage zu kommen.

Schließlich ist noch die Frage zu erörtern, welche Faktoren die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach Diuretikagabe bedingen. Hierfür kommen theoretisch folgende Möglichkeiten in Betracht:

1.) Barorezeptoren in den Vasa afferentia,

2.) Chemorezeptoren im Bereich der Macula densa und

3.) Volumenrezeptoren.

In unserem Versuch scheinen die Barorezeptoren keine große Rolle bei der Reninfreisetzung zu spielen, da der Blutdruck durch die Stimulation nicht beeinflußt wurde.

Für die Bedeutung der Chemorezeptoren und damit für das Natrium als Reninstimulator kann trotz der fehlenden Korrelation zwischen Reninaktivität und Plasma-Natrium angeführt werden, daß Diuretika eine Hemmung der tubulären Natiumresorption verursachen und auf die corticomedulläre Blutverteilung einwirken und damit die Natiumkonzentration im Tubulusurin beeinflussen können (1o3). Diese Vermutungen sind jedoch letztlich nur durch Mikropunktionsuntersuchungen zu erhärten.

Es gibt mehrere Argumente, die die Volumenrezeptortheorie gegenüber den Chemorezeptoren als vorrangig erscheinen lassen:

1.) Die starke Wasserausscheidung nach Diuretikagabe läßt eine Einschränkung des effektiven Volumens vermuten. Wie bei ähnlichen Versuchen (1o5) gezeigt werden konnte, steigt der Hämatokrit an. Auch bei unserem Test steigt die Reninaktivität zwar deutlich an, die Serum-Natriumkonzentration veränderte sich jedoch nicht signifikant.

2.) Es ist bekannt, daß ein durch Diuretika bedingter Reninaktivitätsanstieg durch Expansion des Plasmavolumens verhindert werden kann (63; 78).

3.) Nach erhöhter Natriumzufuhr, die mit einer Steigerung von Natriurese und Wasserausscheidung einhergeht, kommt es zu einer Erniedrigung der Reninaktivität (2).

4.) Bei Blutungen, die mit geringen Natriumverlusten und ausgeprägtem Volumenverlust einhergehen, wird die Reninaktivität stimuliert (62). Durch Volumengabe kann die Reninaktivität jedoch wieder gesenkt werden (46).

5.) Schließlich wurde festgestellt, daß Desoxycorticosteron im Hundeversuch die Reninaktivität und die Natriurese vermindern kann. Bei diesen Tieren konnte durch die Gabe eines Diuretikums kein Anstieg der Reninaktivität erreicht werden (82).

Die oben festgehaltenen Argumente machen wahrscheinlich, daß die Regulation der Reninfreisetzung eher über Volumenschwankungen als über eine Veränderung der Natriumkonzentration erfolgt. Mit Sicherheit ist aber eine durch Baro- und Chemorezeptoren vermittelte Reninstimulation nach heutigem Wissensstand nicht auszuschließen. Dazu kommt, daß die Lokalisation der Volumenrezeptoren schwer auszumachen ist. Es gibt Anhaltspunkte für einen Sitz im Gefäßsystem (5o) und in der Niere (3). Die Diskussion darüber ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

5.1.2. Normalpersonen Gruppe B

Bei diesen 1o Normalpersonen wurde die Diuretikastimulation durchgeführt, um Normalpersonen besser mit anderen Kollektiven vergleichen zu können und um eine breitere statistische Basis zu erreichen. Es wurden Vereinfachungen insofern eingeführt, als auf die Elektrolyt- und Wasserausscheidung ganz verzichtet wurde und auch die Bestimmung von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration nur kurz vor Testbeginn und 4 Stunden nach Gabe des Diuretikums durchgeführt wurde. Das Vier-Stunden-Intervall wurde deshalb gewählt, weil bei den Normalpersonen der Gruppe A nach dieser Zeit für Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration die höchsten Werte erreicht wurden. Auch die Korrelationskoeffizienten zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration und zwischen Angiotensin II- und Plasma-

Aldosteron-Konzentration erreicht nach 4 Stunden ihr Maximum. Man kann also vermuten, daß 4 Stunden nach Diuretikagabe ein streng korreliertes Renin-Angiotensin-Aldosteron-System vorliegt.

In Bezug auf die Reaktion des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unterscheidet sich die Gruppe B nicht von der Gruppe A. Wie in Gruppe A gibt es auch hier Normalpersonen, deren Renin-Angiotensin-Aldosteron-System gut, gering oder gar nicht stimulierbar ist. Innerhalb der normotonen Gruppe gibt es also "low", "normal" und high responders" (49). Diese Beobachtung wurde auch von anderen Autoren bei einzelnen Personen gemacht (49; 68).

Zu erwähnen ist auch, daß nicht bei allen Versuchspersonen alle drei Parameter gleichsinnig reagieren. Da in der Regel bei den Stimulationsversuchen anderer Autoren die Reninaktivität allein bestimmt wurde und von der Reninaktivität auf die anderen Parameter des Systems geschlossen wurde, ist diese Feststellung bisher nicht möglich gewesen. Auf diesem Hintergrund erscheint jedoch die Messung aller drei Parameter von Bedeutung.

5.2. Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei essentiellen Hypertonikern

Bei ca. 2o % der erwachsenen Bevölkerung liegt eine Hypertonie vor (84). Mit einem großen zeitlichen und finanziellen Aufwand muß bei einem großen Teil dieser Patienten eine sekundäre Hypertonie ausgeschlossen werden. Es wäre deshalb eine erhebliche Erleichterung, wenn durch einen einfachen diagnostischen Schritt zwischen primärer und sekundärer Hypertonie unterschieden werden könnte. Die Bestimmung der Reninaktivität, in die anfänglich große Hoffnung gesetzt wurde, hat sich dabei als nicht aussagefähig erwiesen (48).

Das Verhalten des Plasma-Renins bei Hypertonikern nach physiologischer Stimulation der Reninsekretion hatte große Beachtung gefunden, da es von Conn et al. (23) für ein wichtiges diagnostisches Kriterium zur Unterscheidung des normokaliämischen primären Aldosteronismus von der essentiellen

Hypertonie gehalten wurde. Eine niedrige und nach Stimulation durch Orthostase oder salzarme Kost nicht ansteigende Reninaktivität war nach Conn et al. (23) neben der gesteigerten Aldosteronsekretion ein wichtiges Merkmal des primären Aldosteronismus. Die Untersuchung der Reninaktivität nach Orthostase wurde als Suchtest für den normokaliämischen primären Aldosteronismus empfohlen. Küchel et al. (94) teilten jedoch mit, daß bei nahezu der Hälfte der Patienten mit essentieller Hypertonie kein Anstieg der Reninaktivität nach Orthostase beobachtet wurde. Der von Conn et al. (23) beschriebene Suchtest wurde dadurch fragwürdig.

Die Stimulation der Reninaktivität durch Furosemid wurde von einigen Autoren als Test angegeben, mit dem die Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie möglich sei (49; 1o1). Wallach et al. (1o1) konnten durch die Reninstimulation mit Furosemid den primären Aldosteronismus von der Hypertonie mit niedrigem Renin trennen und so Patienten auswählen, die weiterer stationärer Untersuchungen bedurften. Außerdem sollte die Reninstimulation eine Differentialtherapie ermöglichen. Padfield et al. (74) fanden nach intravenöser Furosemidgabe einen deutlichen Anstieg der Reninaktivität bei Normalpersonen. Eine Unterdrückung des Reninanstieges nach i.v. Gabe von Furosemid fanden sie bei essentiellen Hypertonikern mit "normal" oder "low" Reninaktivität. Man schloß daraus, daß der fehlende Reninanstieg eine Charakteristik der Hypertonie ist und nicht auf Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus oder "low renin" Hypertonie beschränkt werden kann. Man glaubte, daß der fehlende Anstieg der Reninaktivität bei "low renin hypertension" das Ergebnis einer Adaptation an den lange Zeit bestehenden Hochdruck darstellt.

Die Bereiche, in denen bei unseren Versuchen die Meßwerte der Reninaktivität, der Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration im venösen Plasma bei normotonen und essentiellen Hypertonikern während der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems schwanken, überlappen sich weitgehend. Ein unterschiedliches, gruppenspezifisches Verhalten läßt sich nicht feststellen. In beiden Gruppen gibt es eine Mehrzahl

stimulierbarer und eine Minderzahl gering oder nicht stimulierbarer Personen. Im Gegensatz zu Padfield et al. (74) zeigen unsere Ergebnisse, daß bei essentiellen Hypertonikern und Normalpersonen der fehlende Reninanstieg möglich ist. Die Normalpersonen 4, 6 und 7 (Tab. 7), deren Reninaktivität nur geringgradig stimulierbar war, schieden in der Vorperiode und in den 8 Stunden nach Gabe des Diuretikums hohe Natriummengen aus. Die Stimulation der Reninaktivität durch Diuretikagabe zeigte bei einigen Normalpersonen also das gleiche Verhalten wie bei "low renin hypertension".

Nicht in allen Fällen konnten wir ein gleichsinniges Verhalten von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration im venösen Plasma feststellen. Da die Reninaktivität nicht nur von dem Reninsubstrat bestimmt wird (86), ist nicht sicher zu beurteilen, inwieweit Phasenverschiebungen im zeitlichen Reaktionsablauf miterfaßt wurden. Andererseits wird die Angiotensin II-Wirkung auf die Aldosteronsynthese durch Natrium und Kalium modifiziert (67; 89). Inwieweit derartige Elektrolytverschiebungen hier eine Rolle gespielt haben, läßt sich nicht ausmachen.

Weiterhin wird aus den vorgelegten Zahlen klar, daß vom bestehenden Blutdruck her kein Rückschluß auf die Werte der Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration im Plasma möglich ist. Vielmehr scheint die Stimulierbarkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems von der Natriumzufuhr an den Tagen vor dem Test abhängig zu sein. Kaplan et al. (49) konnten deshalb den Stimulationstest nur bei den Versuchspersonen berücksichtigen, deren Natriumausscheidung 24 Stunden vor dem Test zwischen 8o und 22o mval/d lag. Für die Durchführung und Beurteilung des Testes ist die Kenntnis der Natriumbilanz unumgänglich. Das spricht für die Meinung von Gavras et al. (36), daß es von der Natriumbilanz abhängt, in welchem Maße das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System an der Erhaltung des Blutdruckes beteiligt ist. Der Aufwand der Natriumbilanzierung läßt die Furosemidbelastung als einfache Voruntersuchung problematisch erscheinen.

Die Angiotensin II-Konzentration verhält sich in der Regel bei der Stimulation mit einem Diuretikum wie die Reninaktivität. In einigen Fällen sind die Differenzen vor und nach Stimulation jedoch größer als bei der Reninaktivität, was sicherlich die Aussage des Testes unterstreicht.

Die Frage nach der Abhängigkeit der Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration wird wie schon bei den Nomotonikern erneut durch das teilweise gleichsinnige Verhalten der drei Parameter gestellt. Auch hier können wir nur vermuten, daß unterschiedliche Verhältnisse im Natrium- und Wasserhaushalt zu diesen Unterschieden führen. Es wird ebenfalls spekuliert, daß Kallikreine oder Prostaglandine hierbei eine Rolle spielen.

Trotz der oben erwähnten Diskrepanzen unter den Autoren wird die Stimulation der Reninaktivität auch weiterhin in unserer Klinik durchgeführt. Sie dient als Suchtest vor allem bei ambulanten Patienten neben der übrigen Diagnostik bei der Unterscheidung von primärer und sekundärer Hypertonie und führt dabei sicherlich zu einer deutlichen Verminderung der Zahl der aufwendigen Aldosteronbestimmungen und der Dauer der stationären Diagnostik. Eine verminderte Stimulierbarkeit gibt uns einen Hinweis für weitere Diagnostik. Die Angiotensin II-Konzentration, die wir routinemäßig bestimmen, ist hierbei ein nützlicher zweiter Meßwert. Die positiven Ergebnisse von Wallach et al. (1o1) in Bezug auf Einteilungsmöglichkeiten der Hypertonie und Differentialtherapie können wir jedoch nicht bestätigen.

5.3. Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose

Die seitengetrennte Bestimmung der Reninaktivität im Nierenvenenblut ist immer dann von Bedeutung, wenn bei arterieller Hypertonie und angiographisch nachgewiesener Nierenarterienstenose zu entscheiden ist, ob die Nierenarterienstenose hämodynamisch wirksam an der Aufrechterhaltung der Hypertonie beteiligt ist und von einer operativen Korrektur eine Besserung der Hypertonie erwartet werden kann (98).Ein Quotient von $\geq$1,5

zwischen den Reninaktivitäten der beiden Nierenvenen, wird in der Regel als signifikante "Lateralisierung" angesehen (94). In der größten bisher vorgelegten Studie zur renovaskulären Hypertonie (34), wobei das Blutdruckverhalten nach Operation bei 5o2 Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose, vorher bestehender Hypertonie und signifikanter Lateralisierung beobachtet wurde, konnten folgende Ergebnisse erzielt werden: Bei 51 % der Patienten kam es zu einer Normalisierung und bei 15 % zu einer Besserung der Hypertonie; bei 31 % bestand die Hypertonie unbeeinflußt fort. Die Operationsmortalität betrug 5,9 %. Andere Untersuchungsmethoden wie das Frühurogramm (53; 12), die seitengetrennte Nierenfunktionsprüfung (6o; 33), die Isotopennephrographie (61) und die Nierenbiopsie (17; 1oo) haben bei der Vorhersage in Bezug auf Besserung der Hypertonie nach chirurgischer Korrektur der Nierenarterienstenose versagt. Da bei 15 % aller Hypertoniker eine Nierenarterienstenose besteht (1o4), ist eine Verbesserung der Diagnostik erforderlich.

Über das Verhalten der Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut liegen nur wenige teilweise sehr unterschiedliche Mitteilungen vor (38; 7o). Die hier vorgelegten Ergebnisse zeigen, daß die Angiotensin II-Konzentration und die Reninaktivität im Plasma des Nierenvenenblutes der stenosierten Niere in gleichem Maße erhöht sind. Diese Beobachtung stimmt gut mit den Ergebnissen von Gocke et al. (38) überein, die im Venenblut der stenosierten Niere höhere Angiotensin II-Konzentrationen messen konnten als im Plasma der nicht stenosierten Niere und im Plasma der Vena cava inferior distal der Einmündung der Nierenvenen. Dagegen berichten Oelkers et al. (7o) von einem unterschiedlichen nicht mit der Reninaktivität korrelierenden Verhalten der Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose. Die beobachteten Unterschiede könnten durch die unterschiedliche Extraktion von Angiotensin II durch die Niere erklärt werden. Leary und Ledingham (54) beschrieben eine Angiotensin II-Extraktion durch die stenosierte wie auch durch die nicht stenosierte Niere, wobei die normale Niere Angiotensin II stärker extrahiert als die stenosierte Niere. Unsere Ergebnisse zeigen

keinen signifikanten Unterschied der Angiotensin II-Konzentration im Venenblut der gesunden Niere und der Vena cava inferior. Die identischen Regressionsgeraden der Renin/Angiotensin II-Beziehung im Plasma der Vena cava inferior, der Vene der normalen und der stenosierten Niere zeigen in den vorliegenden Untersuchungen die enge Kopplung der Angiotensin II-Konzentration an die jeweilige Änderung der Reninaktivität. Dieses Phänomen kann dadurch erklärt werden, daß in der Niere alle Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems gefunden werden können. Einerseits ist in der Niere die Bildung von Angiotensin I möglich (47), andererseits konnte dort Converting Enzyme nachgewiesen werden (5) und schließlich konnten Grenger et al. (4o) die intrarenale Bildung von Angiotensin II zeigen. Die von uns beobachtete Erhöhung der Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut der stenosierten Niere könnte somit Ausdruck einer Aktivierung des intrarenalen Renin-Angiotensin-Systems sein.

Eine andere Möglichkeit, wie die unterschiedlichen Reninaktivitäten in den Nierenvenen zustande kommen könnten, besteht in einer unterschiedlichen Reninsubstrat-Konzentration. Oelkers et al. (7o) konnten jedoch nachweisen, daß die Reninsubstrat-Konzentration im venösen Blut der stenosierten und der kontralateralen Niere und im peripheren Venenblut gleich sind. Bei konstanten Reninsubstratspiegeln in den drei genannten Bereichen ist daher die Reninaktivität der Reninkonzentration proportional.

Ein weiterer Hinweis für einen möglichen Zusammenhang zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut der stenosierten Niere könnten die sehr ähnlichen Regressionskoeffizienten der Renin/Angiotensin II-Beziehung im Nierenvenenblut der stenosierten Niere und der Vena cava inferior sein. Da zwischen Vena cava inferior und dem Nierenvenenplasma der normalen Niere kein signifikanter Unterschied in der Reninaktivität und der Angiotensin II-Konzentration nachzuweisen ist, wird die periphere Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration von Veränderungen dieser Meßgrößen im Venenblut der stenosierten Niere bestimmt. Dies zeigt sich in der engen Korrelation zwischen der Reninaktivität der steno-

sierten Niere und der Vena cava inf. sowie zwischen der Angiotensin II-Konzentration der stenosierten Niere und der Vena cava inferior.

Fragt man nach der Verknüpfung zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration bei der Nierenarterienstenose, so geht aus unseren Messungen hervor, daß eine direkte Abhängigkeit zwischen den beiden Substanzen besteht. Die stenosierte Niere supprimiert Reninaktivität und Angiotensin II-Produktion der kontralateralen Seite. Die in der Peripherie und der kontralateralen Nierenvene gemessenen Werte für Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration werden von der stenosierten Niere bestimmt. Die direkte Bildung von Angiotensin II in der Niere ist möglich, da alle Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems in der Niere vorhanden sind.

Aus den oben angegebenen Zusammenhängen zwischen Angiotensin II-Konzentration und Reninaktivität ergibt sich, wie auch Gocke et al. (38) meinen, daß die Messung der Angiotensin II-Konzentration ein wichtiger zusätzlicher Parameter bei der Entscheidung ist, ob eine einseitige Nierenarterienstenose hämodynamisch wirksam und von einer operativen Korrektur eine Besserung der Hypertonie zu erwarten ist.

5.4. Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten.

Die Hypertonie nach erfolgreicher Transplantation einer Niere stellt bei manchen Patienten ein schwer zu behandelndes Problem dar. Bei einigen Autoren wurde eine Hypertonierate von 8o % beschrieben (22; 21). Als Ursachen für die Hypertonie wurden angegeben: Transplantat-Abstoßung (9), Hyperkalzämie (29), Steroidgabe (79), Nierenarterienstenose der transplantierten Niere (9; 66), die eigenen erkrankten Nieren des Transplantierten (21; 42) und Nierenversagen des Transplantates (4). Die beiden Mechanismen, auf die alle die oben genannten Zustände bei der Hypertonieentstehung zurückzuführen sind, mögen in einem vergrößerten Flüssigkeitsvolumen und einer Aktivitätssteigerung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bestehen (57).

Andererseits gibt es Patienten, bei denen nach erfolgreicher Nierentransplantation die Blutdruckwerte weitgehend gebessert werden. Erklärungsmöglichkeiten dieses Phänomens wurden im Bereich der Prostaglandine (55) und im Bereich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems vermutet. Während der Einfluß der Prostaglandine bei der Unterhaltung einer Hypertonie noch weitgehend unbekannt ist, gibt es einige Mitteilungen zum Verhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten.

Schließlich besteht deshalb besonderes Interesse an einer transplantierten, also denervierten Niere, da aus Tierversuchen bekannt ist, daß die Denervierung einer Niere eine signifikante Diurese und Natriurese ohne größere Änderungen der renalen Hämodynamik bewirkt (1o; 11). Eine renale Sympathektomie ist gefolgt von einem Rückgang der Plasma-Reninaktivität (16; 65; 96), während die elektrische Stimulation der renalen Nerven zu einem Anstieg der Reninaktivität ohne Korrelation zum arteriellen Druck führt (18; 97).

Beckerhoff et al. (7) stimulierten das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System bei nephrektomierten Transplantierten, d.h. bei denervierter Niere, und erreichten Anstiege der Reninaktivität und Aldosteronkonzentration um mehr als das dreifache. Sie folgerten daraus, daß die Reninstimulation der transplantierten Niere nicht an die Innervation gebunden ist. Die Beobachtung steht im Gegensatz zu den Stimulationsversuchen anderer Autoren (27; 68), die einen deutlich verminderten Anstieg der Reninaktivität nach Stimulation beschrieben haben. Auch unsere Ergebnisse liegen für die nephrektomierten Transplantierten deutlich unter den von Beckerhoff et al. (7) mitgeteilten Werten.

Deilmann (27) stimulierte das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System mit Furosemid bei einseitig nephrektomierten Personen, d.h. bei normal innervierter Niere, und bei beidseits nephrektomierten Transplantierten, d.h. bei denervierter Niere. Ein Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Beide Gruppen zeigten einen verzögerten und abgeschwächten Anstieg der Reninaktivität und Aldosteronkonzentration, so daß demnach die Innervation der Niere auf die

Stimulierbarkeit keinen Einfluß hat. Deilmann (27) schloß daraus, daß die verminderte Aktivität und Ansprechbarkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nach unilateraler Nephrektomie und nach Nierentransplantation bei Nephrektomierten die Folge der Anpassung der Nierenfunktion an die verminderung der Nierenmasse ist.

Mittelwerte und Standardabweichungen unserer Untersuchungen vor und 4 Stunden nach Stimulation von Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration bei Normalpersonen, nicht nephrektomierten und nephrektomierten Transplantierten sind in Tabelle 18 zusammengestellt. Daraus ist deutlich zu ersehen, daß für die Reninaktivität bei den nicht nephrektomierten Transplantierten die höchsten Ausgangswerte und auch die höchsten Anstiege durch die Stimulation zu verzeichnen sind, gefolgt von den nephrektomierten Transplantierten und den Normalpersonen. Für die Konzentration von Angiotensin II und Aldosteron läßt sich diese Reihenfolge nicht so eindeutig zeigen. Bildet man bei den Transplantierten die Differenzen der Meßwerte von Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration vor und 4 Stunden nach Stimulation, so sind diese mit der endogenen Kreatinin-Clearance signifikant korrelierbar. Der Anstieg von Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration bei den Transplantierten ist also von der Nierenfunktion, d.h. der Menge der funktionstüchtigen Zellstrukturen, abhängig. Damit wird sicherlich die Vermutung von Deilmann (27) unterstützt, der die Ansprechbarkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems in Abhängigkeit von der Nierenmasse sah. Andererseits sind offensichtlich die insuffizienten Nieren der Transplantierten zu einer erheblichen Reninsekretion befähigt.

Schließlich soll noch darauf hingewiesen werden, daß die basalen Werte der Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration bzw. die Stimulierbarkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems keine Beziehungen zum Blutdruck der Transplantierten hatte. Die gleiche Beobachtung wurde von Beckerhoff (7) mitgeteilt.

Unsere Beobachtungen widersprechen letztlich aber nicht den Ergebnissen von Bencsath et al. (8), die im Hundeversuch nach Denervierung einer Niere bei gesunder unveränderter zweiter

	Normalpersonen (n = 2o)		nicht nephrekt. Transplantierte (n = 13)		nephrektomierte Transplantierte (n = 4)	
	vor	4 h nach	vor	4 h nach	vor	4 h nach
RA (ng/ml h)	±o,7 ±o,4	±2,6 ±3,6	±2,7 ±2,8	±5,8 ±5,2	±1,2 ±1,o	±3,1 ±1,9
AII (pg/ml)	±7,3 ±5,8	±23,6 ±25,3	±1o,5 ± 3,8	±18,2 ± 7,8	±8,o ±3,9	±1o,9 ± 3,8
PA (pg/ml)	±146,1 ± 76,9	±188,4 ±134,3	±176,4 ± 51,3	±689,1 ±653,o	±195,7 ±1o7,5	±559,7 ±327,3

Tab. 18 Mittelwerte und Standardabweichungen von Reninaktivität (RA), Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration (AII) (PA) vor und 4 Stunden nach Gabe von 4o mg Furosemid i.v. bei Normalpersonen, nicht nephrektomierten Transplantierten und nephrektomierten Transplantierten.

Niere im chronischen Versuch feststellten, daß die denervierte Niere eine gesteigerte Diurese und Natriurese aufweist. Die Reninaktivität im Venenblut der denervierten Niere zeigte gleichzeitig niedrige Werte. Unter Furosemidgabe normalisierten sich zwar Diurese und Natriurese, die Reninaktivität stieg aber nicht an. Da in unserem Versuch die Reninaktivität nicht im Nierenvenenblut und auch nicht die Natrium- und Wasserausscheidung der transplantierten Niere gemessen wurde, kann nicht entschieden werden, ob dieses Phänomen auch beim Menschen nachweisbar ist. Linas et al. (57) konnten jedoch zeigen, daß bei nicht nephrektomierten Transplantierten im Venenblut der transplantierten Niere deutlich niedrigere Reninaktivitäten als im Venenblut der eigenen insuffizienten Nieren bestehen.

Versucht man die Frage nach der Verknüpfung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten zu beantworten, so kann festgestellt werden, daß eine direkte Abhängigkeit der drei gemessenen Parameter Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration unter Stimulationsbedingungen besteht. Die alten insuffizienten Nieren sind in der Regel noch zu einer erheblichen Reninausschüttung fähig und können so über Angiotensin II entscheidenden Einfluß auf eine Hypertonie ausüben. Die transplantierte, denervierte Niere kann wie eine normale Niere durch Furosemid stimuliert werden. Die Ausgangswerte und der Anstieg der Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration nach Stimulation sind aber deutlich geringer. Die Innervation der Niere scheint einen geringen Einfluß auf die Reninfreisetzung zu haben.

6. Schlußfolgerungen

Die hier vorgelegten Untersuchungen sollten zur Klärung der Frage beitragen, wie die einzelnen Faktoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unter verschiedenen Bedingungen verknüpft sind. Dazu wurden Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration unter Stimulationsbedingungen bei Normalpersonen, essentiellen Hypertonikern und Nierentransplantierten im peripheren venösen Blut und Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose bestimmt.

Wie bei den Stimulationsversuchen mit Normalpersonen Gruppe A ausgeführt, korrelieren Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration bzw. Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration in der Testperiode; die Korrelationskoeffizienten durchlaufen jedoch vier Stunden nach Gabe des Diuretikums ein Maximum (Abb. 11). Dieses Phänomen der wechselnden Abhängigkeiten zwischen den einzelnen Faktoren wurde bisher nicht beschrieben und kann von uns nicht erklärt werden. Ein Einfluß der Serum-Natrium- und Kalium-Konzentration besteht unseres Erachtens jedoch nicht. Auch eine Änderung der Aktivität von Converting Enzyme kommt nach unseren Messungen als Erklärung nicht in Frage. Wie durch die Versuche mit den Normalpersonen Gruppe A und B gezeigt werden konnte, liegt 4 Stunden nach Gabe des Diuretikums ein korreliertes System vor.

Durch die Stimulationsversuche bei essentiellen Hypertonikern wurde gezeigt, daß entgegen der Meinung von Padfield et al. (74) und Wallach et al. (101) die essentiellen Hypertoniker kein gruppenspezifisches Verhalten aufweisen. Es wurden stimulierbare, nicht stimulierbare und gering stimulierbare essentielle Hypertoniker beobachtet. Außerdem fand sich nicht bei allen Personen ein gleichsinniges Verhalten der drei gemessenen Substanzen im peripheren venösen Blut. Bei den essentiellen Hypertonikern korrelieren die drei Meßgrößen nicht mit den Blutdruckwerten. Ein Rückschluß von der Reninaktivität auf das gesamte Renin-Angiotensin-Aldosteron-System erscheint nach den von uns beschriebenen Versuchen bei Hypertonikern fragwürdig.

Die Stimulationsversuche des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei nephrektomierten und nicht nephrektomierten Transplantierten ergab, daß eine direkte Abhängigkeit zwischen den drei gemessenen Parametern Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteronkonzentration besteht unabhängig davon, ob neben der transplantierten Niere die eigenen insuffizienten Nieren vorhanden sind oder nur eine transplantierte also denervierte Niere vorhanden ist. Die Innervation der Niere scheint nur geringen Einfluß auf die Stimulierbarkeit und die Verknüpfung der Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems zu haben. Unsere Untersuchungen unterstützen die Vermutung, daß die Ansprechbarkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems von der Nierenfunktion, d.h. der Menge an funktionstüchtigen Zellstrukturen abhängig ist.

Messungen von Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut und im peripheren venösen Blut bei einseitiger Nierenarterienstenose zeigen eine direkte Abhängigkeit der beiden Meßwerte an den drei Meßpunkten. Die in der Peripherie und in der kontralateralen Nierenvene gemessenen Werte für Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration werden von der stenosierten Niere bestimmt. Die direkte Bildung von Angiotensin II in der Niere ist möglich. Unsere Messungen bestätigen die Ergebnisse von Gocke et al. (38), die ebenfalls eine gute Korrelation zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei Nierenarterienstenose finden konnten.

Weiterhin soll auf die Frage eingegangen werden, ob die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und insbesondere die Bestimmung der Angiotensin II-Konzentration neben der Bestimmung der Reninaktivität eine Verbesserung bzw. Erleichterung bei der Hypertoniediagnostik darstellt.

Wie oben beschrieben, betrachten einige Autoren (74; 1o1) die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems als Unterscheidungsmethode zwischen primärer und sekundärer Hypertonie. Die Bedenken gegen diese Methode sind aus den oben aufgeführten Gründen jedoch größer geworden. Auch in unserer Klinik wird trotz der aufgezeigten Schwächen der

Test weiterhin durchgeführt. Bei der Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Hypertonie vermindert dieser Test die Häufigkeit der technisch aufwendigen Aldosteronbestimmung und letztlich die Dauer der stationären Diagnostik. Die Angiotensin II-Konzentration, die wir routinemäßig bestimmen, ist hierbei ein nützlicher zweiter Meßwert, der in vielen Fällen die Differenz vor und 4 Stunden nach Stimulation deutlicher macht. Es sei jedoch nochmals darauf hingewiesen, daß wir die sehr optimistischen Aussagen von Wallach et al. (1o1) nicht bestätigen können.

Aus der Korrelation zwischen Reninaktivität und Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut bei einseitiger Nierenarterienstenose ergibt sich, wie auch Gocke et al. (38) meinen, in der Angiotensin II-Bestimmung ein wichtiger zusätzlicher Parameter bei der Entscheidung, ob eine einseitige Nierenarterienstenose hämodynamisch wirksam und von einer operativen Korrektur eine Besserung der Hypertonie zu erwarten ist.

Da bei einem nicht nephrektomierten Nierentransplantierten die alten insuffizienten Nieren in der Regel noch zu einer Reninausschüttung fähig sind, können diese eine Hypertonie unterhalten. Ähnlich wie bei der einseitigen Nierenarterienstenose kann bei der Entscheidung, ob bei einem nicht nephrektomierten Transplantierten die Beseitigung der alten insuffizienten Nieren eine Besserung der Hypertonie erwarten läßt, die Angiotensin II-Bestimmung einen zusätzlichen Informationswert besitzen.

Abschließend soll festgestellt werden, daß die Angiotensin II-Bestimmung in der Klinik sicherlich keine Routinemethode ist, bei den o.g. Zuständen jedoch in Einzelfällen eine zusätzliche Entscheidungshilfe darstellt. Unverzichtbar ist sie jedoch, wenn unter wissenschaftlicher Fragestellung eine Aussage über die Ansprechbarkeit bzw. die Abhängigkeit der Parameter des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems unter verschiedenen Bedingungen eine Aussage gemacht werden soll.

7. Zusammenfassung

Bei 1o gesunden Versuchspersonen wurde eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit Diuretika durchgeführt und die Reninaktivität, die Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration im Venenblut gemessen. Die Korrelationskoeffizienten zwischen Reninaktivität und Angiotensin II- Konzentration bzw. Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration zeigen 4 Stunden nach Gabe des Diuretikums ein Maximum. Daraus wird gefolgert, daß nur in Ausnahmefällen eine strenge Abhängigkeit der einzelnen Faktoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems besteht.

Bei 2o Normalpersonen und 18 essentiellen Hypertonikern wurde vor und 4 Stunden nach Stimulation die Reninaktivität, die Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration im peripheren Venenblut bestimmt. Dabei ergab sich, daß die Unterscheidung zwischen Normalpersonen und Hypertonikern mit dem Stimulationsverhalten des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems nicht möglich ist, daß der Blutdruck im Einzelfall keine Beziehung zu denen im peripheren Venenblut gemessenen Werten der Reninaktivität, Angiotensin II- und Aldosteron-Konzentration aufweist und daß die Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems ohne Natriumbilanzierung als Suchtest auf Hypertonie nur bedingt Bedeutung hat.

Bei der Stimulation des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems bei Nierentransplantierten wurde aus den Ergebnissen deutlich, daß die Ansprechbarkeit des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems mit der Nierenfunktion, d.h. der Menge an funktionstüchtigen Zellstrukturen zu korrelieren ist. Die Innervation der Niere scheint für die Reninfreisetzung von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Bei 23 Patienten mit einseitiger Nierenarterienstenose wurden die Reninaktivität und die Angiotensin II-Konzentration im Nierenvenenblut der stenosierten Niere, der kontralateralen Niere und im peripheren Blut gemessen. Angiotensin II-Konzentration und Reninaktivität waren an den drei Meßpunkten signifikant korreliert. Eine direkte Bildung von Angiotensin II in der Niere ist möglich.

Es wird gefolgert, daß die Angiotensin II-Bestimmung bei klinischen Fragestellungen in Einzelfällen eine zusätzliche Entscheidungshilfe neben der Reninaktivität darstellt, für die wissenschaftliche Fragestellung der Abhängigkeit der einzelnen Faktoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems jedoch unverzichtbar ist.

8. Danksagung

Die Untersuchungen wurden vom Landesamt für Forschung Nordrhein-Westfalen finanziell unterstützt.

Für fachliche Diskussion und Beratung sei Herrn Priv. Doz. Dr. med. E. Schnurr, für hervorragende technische Assistenz Frau U. Pauli-Magnus und Frau E. Schmidt herzlich gedankt.

9. Literaturverzeichnis

(1) Abraham, G.E.
Radioimmunoassay of steroids in biological fluids
Clin. Biochem. 7 (1974) 193

(2) Aperia, A.C., A.A. Liebow, L.E. Roberts
Tubular sodium reabsorption and the regulation of renal hemodynamics. The effect of hypertonic saline infusion on renal vascular resistance.
Acta Physiol. Scand. 75 (1969) 37o

(3) Ayers, C.R., R.H. Harris, L.G. Lefer
Control of renin release in experimental hypertension
Circulat. Res. 24/25, Suppl. 1 (1969) 1o3

(4) Bachny, C., G.P.I. Alexandre, C. von Ypersche de Strihon
Hypertension after renal transplantation
Br. Med. J. 2 (1976) 1287

(5) Bakhle, Y.S.
Converting enzyme in vitro measurements properties
In: Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Vol. 37; Angiotensin; Hrsg.: I.H. Page, F.M. Bumpus, pp. 42-8o, Springer Verlag, Berlin,Heidelberg,New York, 1974

(6) Beckerhoff, R., W. Vetter, J. Nussberger, W. Siegenthaler
Immunologische Bestimmung von Renin und Angiotensin
In: Anwendung immunologischer Methoden; Hrsg.: H. Lang, W.Rick, L. Rocka; Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975

(7) Beckerhoff, R., G. Uhlenschmid, W. Vetter, H. Armbruster, W. Siegenthaler

Plasma renin and aldosterone after renal transplantation
Kid. Intern. 5 (1974) 39

(8) Bencsath, P., L. Szalay, L. Tahacs
Natriuresis and renin release by the denervated dog kidney during furosemide administration
Europ. J. clin. Invest. 6 (1976) 445

(9) Bennet, W.M., W.J. McDonald, R.K. Lawson, G.A. Porter
Posttransplant hypertension: Studies of cortical blood flow and the renal pressor system
Kid. Intern. 6 (1974) 99

(1o) Blake, W.D., A.N. Jurf
Renal sodium reabsorption after acute renal denervation in the rabbit
J. Physiol. (London) 196 (1968) 65

(11) Bonjour, J.P., P.C. Churchill, R.L. Malvin
Change of tubular reabsorption of sodium and water after renal denervation in the dog
J. Physiol. (London) 2o4 (1969) 571

(12) Bookstein, J.J., H.L. Abrams, R.E. Buenger, J. Lecky, S.S. Franklein, M.D. Reis, K.H. Bleifer, E.C. Klatte, P.D. Varady, M.H. Maxwell
Radiologic aspects of renovascular hypertension. 2. The role of urography in unilateral renovascular disease
J.A.M.A. 22o (1972) 1225

(13) Bouchler, R., J.M. Rojo-Ortega, J. Genest
Description of the renin-angiotensin-system and methods of measurements
In: Hypertension, Hrsg.: J. Genest, E. Koiw, O. Kuchel; McGraw-Hill Book Comp. New York, 1977

(14) Boyd,G.W., J. London, W.S. Peart
Radioimmunoassay for determining plasma levels of angiotensin II in man
Lancet (1967), 1oo2

(15) Braun-Menendez, E., J.C. Fasciolo, J.F. Leloir
The substance causing renal hypertension
J. Physiol. (London) 98 (194o) 283

(16) Brubacher, E.S., A.J. Vander
Sodium depletion and renin secretion in unaesthetized dogs
Am. J. Physiol. 214 (1968) 15

(17) Buda, J.A., F.F. McAllister, S.C. Somers
Surgical treatment of renovascular hypertension
Am. J. Surg. 119 (197o) 574

(18) Bunang, R.D., I.H. Page ,J.W. McCubbin
Neural stimulation of release of renin
Circulat. Res. 19 (1966) 851

(19) Cain, M.D., K.J. Catt, J.P. Coghlan
Effect of circulating fragments of angiotensin II on radioimmunoassay in arterial and venous blood
J. clin. Endocr. Metab. 29 (1969) 1639

(2o) Cain, M.D., J.P. Coghlan, K.J. Catt
Measurement of angiotensin II in blood by radioimmunoassay
Clin. Chim. Acta 39 (1972) 21

(21) Cohen, S.L.
Hypertension in renal transplant recipients: Role of bilateral nephrectomy
Br. Med. J. 3 (1973) 78

(22) Coles, G.A., D.L. Crosby, G.R. Jones
Hypertension following cadaveric renal transplantation
Postgrad. Med. J. 48 (1972) 399

(23) Conn, J.W., E.L. Cohen, D.R. Rovner, R.M. Nesbit
Normocaliemic primary aldosteronism. A detectable cause of curable "essential" hypertension
Am. med. Ass. 193 (1965) 2oo

(24) Cooke, C.R., J.S. Horvath, M.A. Moore, T. Bledsoe, W.G. Walker
Modulation of plasma aldosterone concentration by plasma potassium in anephric man in the absence of change in potassium balance
J. clin. Invest. 52 (1973) 3o28

(25) Daniel, J.Y., H. Mion, D. Soulos
Radioimmunoassay of plasma aldosterone by chromatography on Sephadex LH 2o
Clin. Chim. Acta 55 (1974) 235

(26) Data, J.L., J.G. Gerber, W.J. Crump, J.C. Fröhlich, J.W. Hollifield, A.S. Nies
The prostaglandin system; a role in canine baroreceptor control of renin release
Circulat. Res. 42 (1978) 454

(27) Deilmann, W.
Einfluß von Furosemid auf die Plasmareninaktivität bei Patienten mit unilateraler Nephrektomie und mit Nierentransplantat
Dissertation, Heidelberg 1972

(28) Düsterdieck, G., G. McElwee
Estimation of angiotensin II concentration in human plasma by radioimmunoassay. Some applications of

physiological and clinical states
Europ. J. clin. Invest. 2 (1971) 32

(29) Earll, J.M., N.A. Kutzman, R.H. Moser
Hypercalcemia and hypertension
Ann. Intern. Med. 64 (1966) 378

(3o) Eliot, D.F., W.S. Peart
Aminoacid sequence in a hypertensin
Nature 177 (1956) 527

(31) Erbler, H.C.
The effect of saluretics and spironolactone on aldosteroneproduction and electrolyte excretion in man
Naunyn Schmiedebergs Archiv Pharmacol 286(1974)145

(32) Espiner, E.A., J.R. Tucci, D.I. Jagger, G.L. Pauk, D.P. Lauler
The effect of acute diuretic induced extracellular volume depletion on aldosterone secretion in normal man
Clin. Sci. 33 (1967) 125

(33) Fair, W.R., T.A. Stamey
Differential renal function studies in segmental renal ischemia
J.A.M.A. 217 (1971) 79o

(34) Forster, J.H., M.H. Maxwell, S.S. Franklin, K.H. Bleifer, O.H. Trippel, O.C. Julian, P.T. Decamp, P.T. Varady
Renovascular occlusive disease
J.A.M.A. 231 (1975) 1o43

(35) Fraser, R., V.H.T. James, J.J. Brown, P. Isaak, A.F. Lever, J.S. Robertson
The renin-angiotensin system
Lancet II (1965) 989

(36) Gavras, H., A. Ribeiro, I. Gavras, H.R. Brunner
Reciprocal relation between renin dependency and sodium dependency in essential hypertension
New Engl. J. Med. 295 (1976) 1278

(37) Giannotti, P., M. Mannelli, G. Fiorelli, M. Serio
Radioimmunoassay of plasma aldosterone
J. Nucl. Biol. Med. 16 (1972) 1o4

(38) Gocke, D.L., J. Gerten, L.M. Sherwood, J.H. Laragh
Physiological and pathophysiological variations of plasma angiotensin II in man
Circulat. Res. 24/25 Suppl. 1 (1969) 131

(39) Goldblatt, H., J. Lynch, R.F. Hanzal
Studies on experimental hypertension. I. The production of persistant elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia
J. Exp. Med. 59 (1934) 347

(4o) Granger, P., H. Dahlheim, K. Thurau
Enzyme activities of a single juxtaglomerular apparatus in the rat kidney
Kid. Intern. 1 (1972) 78

(41) Groß, F.
The regulation of aldosterone secretion by the renin angiotensin system under various conditions
Acta endocr. 56 Suppl. 124 (1967) 41

(42) Grünfeld, J.P., D. Kleinknecht, J.F. Moreau, P. Kamonn, J. Sabto, R. Garcia-Torres, M. Osario, H. Kreis
Permanent hypertension after renal homotransplantation in man
Clin. Sci. Mol. Med. 48 (1975) 391

(43) Haber, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Klinan, A. Purnode
Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin
J. clin. Endocr. 29 (1969) 1349

(44) Herbert, V., K.S. Lau, C.W. Gottlieb, S.J. Bleicher
Coated charcoal immunoassay of insulin
J. clin. Endocr. 25 (1965) 1375

(45) Hierholzer, K., J. Kleinschmidt
Renale Wirkung von Diuretika
In: Physiologische und pharmacologische Grundlagen der therapie; Hrsg.: K. Hierholzer, N. Rietbrock; Verlag Dr. med. Straube, Erlangen 1977

(46) Hodge, R.L., R.D. Lowe, J.R. Vane
The effect of alteration of blood volume on the concentration of circulating angiotensin in unethetized dogs
J. Physiol. (London) 185 (1966) 613

(47) Itzkovitz, H.D., C. Odya
Intrarenal formation of angiotensin I
Science 174 (1971) 58

(48) Jose, H., N.M. Kaplan
Plasma renin activity in the diagnosis of primary aldosteronism
Arch. intern. Med. 123 (1969) 141

(49) Kaplan, N.M., D.C. Kem, B. Holland, N.J. Kramer, J. Higgins, C. Gomez-Sanchez
The intravenous furosemid test: a simple way to evaluate renin responsiveness
Ann. intern. Med. 84 (1976) 639

(5o) Kerz, R., F. Fischer, C. Behn
Renin-Angiotensin-System bei stimulierter Hypervolämie
Klin. Wschr. 47 (1969) 1263

(51) Katz, F.H., J.A. Smith
Radioimmunoassay of angiotensin I: comparison of two renin activity methods and use for the other measurements of the renin system
Clin. Chem. 18 (1972) 528

(52) Küppers, H., K. Wiesen, E. Schnurr
Determination of plasma angiotensin II concentration: reliability of a practical method for clinical purposes
Clin. Chim. Acta 71 (1976) 469

(53) Laragh, J.H., J.E. Sealey, S.C. Sommers
Pattern of adrenal secretion and urinary excretion of aldosterone and plasma renin activity in normal and hypertensive subjects
Circulat. Res. 18 Suppl. 1 (1966) 158

(54) Leary, N.P.R., J.G.G. Ledingham
Renal and hepatic inactivation of angiotensin in rats. Influence of sodium balance and renal artery compression
Clin. Sci. 38 (197o) 573

(55) Lee, J.B.
Prostaglandins, neutral lipids, renal interstitial cells, and hypertension
In: Hypertension; Hrsg.: J. Genest, E. Koiw, O. Kuchel; McGraw-Hill Book Comp., New York 1977

(56) Leutz, K.E., L.T. Skeggs, K.R. Woods, J.R. Kahn, N.P. Shumway

The amino acid composition of hypertensin II and its biological relationship to hypertensin I
J. Exp. Med. 1o4 (1956) 183

(57) Linas, S.L., P.D. Miller, K.M. McDonald, D.P. Stables F. Katz, R. Weil, R.W. Schrier
Role of the renin-angiotensin-system in posttransplantation hypertension in patients with multiple kidneys
New Engl. J. Med. 298 (1978) 144o

(58) Maron, J.W., F.E. Yates
Locus of ACTH-releasing action of angiotensin II
Endocrinology 94 (1974) A 118

(59) Maxwell, M.H., A.N. Lupu
Excretory urogram in renal artery hypertension
J. Urol. 1oo (1968) 395

(6o) Maxwell, M.H., A.N. Lupu, J.J. Kaufmann
Individual kidney function tests in renal artery hypertension
J. Urol. 1oo (1968) 384

(61) Maxwell, M.H., A.N. Lupu, C.V. Taplin
Radioisotope renogram in renal artery hypertension
J. Urol. 1oo (1968) 376

(62) McKenzie, J.K., M.R.Lee, W.F. Cook
Effekt of hemorrhage on arterial blood plasma renin activity in the rabbit
Circulat. Res. 19 (1966) 269

(63) Meyer, P., J. Menard, J.M. Alexandre, B. Weil
Correlations between plasma renin, hematocrit, and natriuresis
Rev. canad. Biol. 25 (1966) 111

(64) Midgley, A.R., G.D. Nieswender, R.W. Rebar
Principles for the assessment of the reliability of radioimmunoassay methods (precision, accuracy, sensitivity, speceficity)
Acta endocr. 63 Suppl. 142 (1969) 163

(65) Mogil, R.A., H.D. Itzkovitz, J.H. Russel, J.J. Murphy,
Renal innervation and renin activity in salt metabolism and hypertension
Am. J. Physiol. 216 (1969) 693

(66) Morris, P.J., R.V.S. Yadav, P. Kincaid-Smith
Renal artery stenosis in renal transplantation
Med. J. Austr. 1 (1971) 1255

(67) Müller, J.
Regulation of aldosterone biosynthesis
Springer Verlag, Berlin,Heidelberg, New York, 1971

(68) Nielsen, J., E. Clausen, G. Jensen
Plasma renin activity after allogenic kidney transplantation in man
Acta med. Scand. 188 (1978) 144o

(69) North, R.H., M.N. Lassman, S.Y. Tan
Low plasma renin activity in normotensive subjects
Clin. Res. 23 (1975) 199

(7o) Oelkers, W., C. Holze, M. Molzahn, R. Soerensen
Renin, reninsubstrate, and angiotensin II concentration in renal venous blood
In: Contributions to Nephrology, Vol. 3; Hrsg.: M.M. Berlyne, S. Giovannetti; Karger Verlag, Basel 1976

(71) Oelkers, W., T. Dissmann, F.W. Lohmann, D. Bachmann
Reninkonzentration im peripheren und im Nierenvenen-

blut und seitengetrennte Funktionsprüfungen bei Hypertonikern mit Nierenarterienstenose
Klin. Wschr. 48 (197o) 285

(72) Oparil, S., E. Haber
The renin-angiotensin-system
New Engl. J. Med. 291 (1974) 389 und 446

(73) Oparil, S., T. Koerner, E. Haber
Effects of pH and enzyme inhibitors on apparent generation of angiotensin I in human plasma
J. clin. Endocr. Metab. 39 (1974) 965

(74) Padfield, P.L., M.E.M. Allison, J.J. Brown, A.F. Lever, R.G. Luke, C.C. Roberson, J.I.S. Robertson, M. Tree
Effect of intravenous furosemid on plasma renin concentration
Clin. Sci. 49 (1975) 353

(75) Page, I.H., F.M. Bumpus
Angiotensin
Springer Verlag, Berlin,Heidelberg,New York, 1974

(76) Page, I.H., M.O. Helmer
Acrystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin-activator
J. Exp. Med. 71 (194o) 29

(77) Peart, W.S.
The renin angiotensin system
Pharmacol. Rev. 17 (1965) 143

(78) Pickens, P.T., B.A. Enoch,
Changes in plasma renin activity produced by infusions of dextran and dextrose
Cardiovasc. Res. 2 (1968) 157

(79) Popovtzer, M.M., W. Pinnggera, F.H. Katz, J.L. Corman, J. Rabinette, B. Lanois, C.G. Halgrimson, T.E. Starzel
Variations in arterial blood pressure after kidney transplantation
Circulation 47 (1973) 1297

(8o) Raid, J.A., B.J. Morris, W.F. Ganong
The renin angiotensin system
Ann. Rev. Physiol. 4o (1978) 377

(81) Rittel, W.B., B. Iselin, H. Kappeler, B. Riniker, R. Schwyzer
Synthese eines hochwirksamen Hypertensin II Amids
Helv. Chim. Acta 4o (1957) 614

(82) Roble, C.A., J.O. Davis, C.I. Johnston, P.M. Hartroft
Effects of deoxycorticosteron on plasma renin activity in conscious dogs
Am. J. Physiol. 216 (1969) 884

(83) Sachs, L.
Angewandte Statistik
Springer Verlag, Berlin,Heidelberg,New York 1974

(84) Sambhi, M.P., M.C. Crane, J. Genest
Essential hypertension: new concepts about mechanisms
Ann. Intern. Med. 79 (1973) 411

(85) Schnurr, E.
Der einfluß der Hämodialyse auf die Plasma Aldosteron Konzentration
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf 1976

(86) Schröder, E.
Klinische Untersuchungen zur Regulation der Reninsekretion.
Habilitationsschrift, Universität Düsseldorf 1969

(87) Schwarz/Mann, Orangeburg, New York, U.S.A.
Renin activity radioimmunoassay kit (^{125}I), 1977

(88) Scribner, B.H., J.M. Burnell
Interpretation of the serum potassium concentration
Metabolism 5 (1967) 468

(89) Seif, J.F.
Systemanalyse der Aldosteronsekretion
Thieme Verlag, Stuttgart 1971

(9o) Severs, W.B., A.E. Daniels-Severs
Effects of angiotensin on the central nervous system
Pharmacol. Rev. 25 (1973) 415

(91) Severs, W.B., J. Summy-Lang
The role of angiotensin in thirst
Life Sci. 17 (1975) 1513

(92) Shade, R.E., J.O. Davis, J.A. Johnson, R.W. Gotshall, W.S. Spielman
Mechanism of action of angiotensin II and antidiuretic hormone on renin secretion
Am. J. Physiol. 224 (1973) 926

(93) Spech, H.J., H. Wernze, H. Weiß
Radioimmunoassay of angiotensin II and ist metabolic fragments in human plasma
In.: Radioimmunoassay-Renin-Angiotensin; Hrsg.: D.K. Krause, W. Hummrich, K. Poulsen; Georg Thieme Publishers, Stuttgart 1978

(94) Strong, C.G., J.C. Hunt, S.G. Sheps, R.M. Tucker, P.E. Bernatz
Renal venous renin activity
Am. J. Cardiol. 27 (1971) 6o2

(95) Tigerstedt, R., P.G. Bergman
Niere und Kreislauf
Arch. Physiol. 8 (1898) 223

(96) Vander, A.J., J.R. Luciano
Neural and humoral control of renin release in salt depletion
Circulat. Res. 2o/21 Suppl. 2 (1967) 69

(97) Vander, A.J.
Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anaethetized dogs
Am. J. Physiol. 2o9 (1965) 659

(98) Vaughan, E.D., F.R. Bühler, J.H. Laragh, J.E. Sealey, L. Baer, R.H. Barel
Renovascular hypertension: Renin measurements to indicate hypersecretion and contralateral suppression, estimate renal plasma flow, and score for surgical curability
Am. J. Med. 55 (1973) 4o2

(99) Vecsei, P., K.H. Gless
Aldosterone radioimmunoassay
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1975

(1oo) Vidt, D.G., F.M.Yutani, L.J. McCormack, R.W. Giffort B.H. Stewart, T.C. McLlaughlin, T.F. Meaney, D.A. McEwen
Surgical treatment of unilateral renal vascular disease: prognostic role of vascular changes in bilateral renal biopsies
Am. J. Cardiol. 3o (1972) 827

(1o1) Wallach,L., I. Nyarai, K.G. Dawson
Stimulated renin: a screening test for hypertension
Ann. intern. Med. 82 (1975) 27

(1o2) Wathen, R.L., W.S. Kingsbury, D.A. Stouder, E.G. Schneider, H.H. Rostorfer
Effects of infusion of catecholamines and angiotensin II on renin release
Am. J. Physiol. 2o9 (1965) 1o12

(1o3) Werning, C., W. Siegenthaler
Diuretika-Wirkung, Nebenwirkungen und klinische Anwendung
Schweiz. Apoth. Ztg. 1o7 (1969) 111

(1o4) Werning, C.,
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
Thieme Verlag, Stuttgart 1975

(1o5) Werning, C., W. Vetter, H.U. Schweikert, P. Weidmann, D. Stiel, W. Siegenthaler
Der Einfluß des neuen Diuretikums Mefrusid auf die Reninaktivität, die ^{51}Cr-EDTA- und ^{125}I-o-Jodhippursäureclearance und die Elektrolytausscheidung beim narkotisierten Hund
Klin. Wschr. 48 (197o) 1o47

(1o6) Werning, C., W. Siegenthaler
Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in pathophysiologischer Sicht
Klin. Wschr. 47 (1969) 1247

(1o7) Wissenschaftliche Tabellen, Geigy, 7. Auflage, 1968

(1o8) Woitschkowski, M.
Kombinations- und Mikrotechniken zur Strukturaufklärung im Mikrogrammbereich unter besonderer Berücksichtigung chromatographischer Trennmethoden
E. Merck A.G., Darmstadt, ohne Jahresangabe

POTODRUCK J. MAINZ — Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen